Untersuchungen über die Eiweißresorption bei Ulcuspatienten nach sog. Combined operation (selektive Vagotomie und Antrektomie) anhand der Bestimmung des α – Amino – N nach Gabe einer Testmahlzeit

Ingrid Schützler

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0074

Aus der Chirurgischen Poliklinik der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Untersuchungen über die Eiweißresorption bei Ulcuspatienten nach sog. Combined operation (selektive Vagotomie und Antrektomie) anhand der Bestimmung des α - Amino - N nach Gabe einer Testmahlzeit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ingrid Schützler

aus

München

1969

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Hart
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan :	Prof. Dr. E. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: **3. März 1970**

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einleitung	5
II.	Entwicklung der Magenchirurgie	5
III.	Physiologie der Eiweißverdauung und - resorption	8
	1. Cephalische Phase	9
	2. Gastrische Phase	10
	3. Intestinale Phase	11
IV.	Pathophysiologie der Eiweißverdauung und - resorption	15
V.	Methodik und Krankengut	19
VI.	Ergebnisse	22
VII.	Besprechung der Ergebnisse	42
VIII.	Zusammenfassung	47
IX.	Literaturverzeichnis	48

Einleitung

In den Anfängen der Magenchirurgie standen die technischen Probleme zunächst im Vordergrund. Aber schon bald ergab sich die Notwendigkeit, sich mit den Folgeerscheinungen der Magenresektionen zu befassen. Mit der Perfektionierung der Technik wuchs die Zahl der Magenoperierten und gleichzeitig die Rate an postoperativen Beschwerdekomplexen. Tierexperimentelle und klinisch- experimentelle Untersuchungen vertieften das Verständnis für die kausalpathogenetischen Faktoren und wurden zur Basis für die Entwicklung schonenderer Verfahren, die eine physiologischere postoperative Funktion gewährleisten.

Entwicklung der Magenchirurgie

Auch heute noch ist die klassische 2/3 - Resektion in der Form der resectio Billroth II für viele Chirurgen die Operationsmethode der Wahl. Sie wird wegen der relativ einfachen Technik und der geringen Rate an Frühkomplikationen bevorzugt. Aber dagegen steht der relativ zu hohe Prozentsatz an postoperativen Spätfolgen, in erster Linie das Dumpingsyndrom, das in der Literatur mit Prozentzahlen zwischen 5 und 75 % angegeben wird. Diese Folgeerscheinungen verursachen subjektive Beschwerden und objektive Störungen der Nahrungsverwertung, verbunden mit der Unfähigkeit, an Gewicht zuzunehmen oder ein adaequates Gewicht zu halten (IVY et al. 1940, 1950, EVERSON 1952, 1954, WANGENSTEEN 1954, ZOLLINGER et al. 1955, LUNDH 1958, HARKINS und NYHUS 1962, HART et al. 1962, 1963, HOLLE et al. 1963).

Die im Hinblick auf das Rezidivulcus notwendige Reduktion der säurebildenden Oberfläche des Magens zwingt zu einer erheblichen Verkleinerung des Magenreservoirs und stört die normale Nahrungsaufnahme. Daher versuchten DRAGSTEDT und M. mit der trunkulären Vagotomie ohne Magenresektion, die Säureproduktion zu reduzieren. Die postoperativ durchgeführten Untersuchungen zeigten jedoch, daß infolge des Verlustes von Tonus und Motilität eine Stase der Nahrung im Antrum resultiert. Diese Stase bewirkt eine prolongierte Gastrinfreisetzung und soll eine gesteigerte gastrische Sekretion hervorrufen. Als logische Konsequenz modifizierte DRAGSTEDT das Verfahren, indem er die trunkuläre Vagotomie mit einer Gastro- Jejunostomie kombinierte. Doch auch diese Operationen führten zu keinem befriedigenden Ergebnis. Als Ursache betrachten SCHMITZ et al. 1952, THAL et al. 1957, JONES et al. 1957 und 1958 den Ausfall der duodenalen Säurehemmung und die kontinuierliche Bespülung des Antrums mit alkalischem Duodenalsaft mit der Provokation einer antral- hormonalen Leersekretion.

Durch das Verfahren der selektiven Vagotomie und Hemigastrektomie nach GRIFFITH, HARKINS, NYHUS et al. 1953 wurde erreicht, daß neben der Erhaltung der Duodenalpassage und eines größeren Magenreservoirs die Rezidivulcus- Gefahr durch Ausschaltung des Gastrinmechanismus nach der Antrumentfernung und die vagale Denervierung der Belegzellen auf ein Minimum reduziert wurde.

Nach der selektiven gastralen Vagotomie kommt es ebenso wie nach trunkulärer Vagotomie zu einer vorübergehenden postoperativen Dilatation des Magens. Über die gastrale Phase kann hier eine Hyperazidität bestehen bleiben und das Risiko eines Ulcusrezidivs erhöhen. Begünstigend wirkt ein Duodenalsaftreflux in den Magen durch die Pyloroplastik mit Stimulation des Gastrinmechanismus auch im Nüchternzustand. Dies wird durch eine Antrumresektion vermieden. Nach Vagotomie und kompletter Entfernung des Antrums resultiert allerdings eine Anazidität. Die selektive De-

nervierung der Belegzellmasse ohne Resektion und mit sorgfältiger Schonung der Rami antrales (HART 1966, HOLLE und HART 1967, HOLLE 1968) verbürgt dagegen eine ausreichende Stimulation der Sekretion nach Nahrungsaufnahme und die Wirksamkeit der antralen und duodenalen Hemmfaktoren in der interdigestiven Phase.

Eine normale Verdauungsphysiologie setzt die Säuerung des Magenchymus und Duodenums voraus. Unter diesem Gesichtspunkt sind die Ernährungsphysiologischen Voraussetzungen nach den antrumerhaltenden Operationsverfahren am Magen als optimal zu bezeichnen. Dies konnte durch klinische und experimentelle Untersuchungen eindeutig belegt werden. Nachdem, wie bereits erwähnt, nach Vagotomie und Antrektomie eine komplette Anazidität resultieren muß und infolgedessen der Sekretinmechanismus im Duodenum nicht mehr adaequat stimuliert wird, d.h. eine Störung der Osmoregulation zu erwarten ist, schien es von Interesse, bei Patienten nach dieser Operation (GRIFFITH, HARKINS, NYHUS 1962, 1964), der sogenannten Combined Operation, die Nahrungsverwertung zu untersuchen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, an Hand der Bestimmung des Alpha- Amino- Stickstoffs im Serum nach der Gabe einer Testmahlzeit eventuelle Störungen der Eiweißdigestion und - resorption aufzudecken.

Physiologie der Eiweiß-verdauung und -resorption

Der Magen, der im Nüchternzustand bei erhöhtem Tonus einen kleinen langgezogenen, mit Nüchternsekret gefüllten Hohlraum darstellt, nimmt die Nahrungsstoffe, die beim Kauakt nur mechanisch und gering fermentativ durch den Speichel beeinflußt werden, auf und beginnt mit der Umwandlung in den Magenchymus. Fundus und Corpus bilden den Speicherungsort, während die eigentliche Verdauung im Pylorusteil stattfindet. Um diesen Vorgang optimal ablaufen zu lassen, ist die zeitlich richtige Aufeinanderfolge von Magenöffnung, - motilität und - entleerung entscheidend notwendig. Diese drei Faktoren werden gesichert durch duodenale Regulationsmechanismen und durch die Reaktion des Magens auf Dehnung der Magenwand sowie durch das Verhalten den chemischen Veränderungen gegenüber (LANDOIS-ROSEMANN 1960).Die Steuerung dieses Systems geschieht autonom. Der Vagus wirkt fördernd, während der Sympathikus hemmt.

Die Bedeutung des Magens- Vorbereitung, Speicherung und Verteilung der Nahrungsstoffe -ist dann gewährleistet, wenn die adaequate Zusammensetzung der Fermente, die Entleerungszeit und die Resorptionsfähigkeit synergistisch zusammenwirken. Der Speisebrei, der bei normaler Entleerung den Magen verläßt, beträgt 9 - 12 ml/ min (HUNT und MACHELLA 1949, 1951). Diese Menge wird im Magen so weit verdünnt und vorverdaut, daß ein Weitertransport in den Dünndarm und die dortige Resorption der Spaltprodukte ohne große osmotische Belastung (HART 1965) vom Organismus ausgeführt werden kann. Verantwortlich für diesen Mechanismus zeigen sich das Volumen des Mageninhalts (HUNT und SPURREL 1951), der osmotische Druck im Magen und Duodenum, die Konzentration an Zucker und Ver-

dauungsprodukten der Proteine (ANDRUP et al. 1956) und die Fette pro osmol (QUICKLEY und MESCHAN 1941) . Durch den Übertritt des sauren Magenchymus in das Duodenum erfolgt dann auf nervösem und humoralem Wege die Ruhigstellung der Magenperistaltik.

Im Dünndarm zeigen sich Bicarbonate für eine pH- Konstanz verantwortlich, ihre Produktion steht in direktem Verhältnis zur Säureempfindlichkeit des Duodenums, zur Beschaffenheit des Magenchymus und zur Motilität des Magens (LAGERLÖFF, RUDEWALD, PERMAN, HÄRDLING und WOLFFRAM 1960).

Die chemische Verdauung wird vom Magensaft geleistet. Auch im Ruhezustand findet man dauernd eine leichte Nüchternsekretion. Diese ist jedoch nicht, wie lange Zeit angenommen wurde, vorwiegend neutral bis alkalisch, sondern zeigt normalerweise einen pH- Wert von 1,8 - 2, wie Untersuchungen von HART und LICK ergaben. Diese Nüchternsekretion wird als interdigestive Sekretion bezeichnet.

Die Säuresekretion erfolgt in drei Phasen :

1. Cephalische Phase :

Über den Trigeminus, Glossopharyngeus und Vagus wirken Chemorezeptoren, die in der Mundschleimhaut liegen, als "reflexogene Zonen " (zit. nach REIN und SCHNEIDER). Das Vaguskerngebiet und bestimmte Vagusfasern setzen dann die Sekretion in Gang.

Aber schon allein Geruch, Anblick, ja die Geruchs- und Geschmacksvorstellung erregen die Bildung eines " Appetitsaftes ". Bei Unterbrechung der Nervi vagi oder beim Ausschalten des Cerebrums, wie Versuche an decerebrierten Hunden zeigten (ZELLIONY : " Observations on dogs

with cerebral hemispheres removed " 1923), werden die sekretorischen Vorgänge des Magens aufgehoben. Nach Stimulierung des Nervus vagus kommt es zur direkten vagalen Phase durch Angreifen an den Beleg- und Hauptzellen, zur vagal- antralen Phase durch Gastrinfreisetzung, das humoral die Säurebildung hervorruft(.UVNÄS 1942, WOODWARD 1957, OBERHELMAN et al. 1957, HARKINS et al. 1960, CHAPMAN et al. 1960, NYHUS et al. 1960, PRICHARD und GRIFFITH 1960). HART stellte in seinen Untersuchungen die Hemmung in der Steuerung der gastrischen Phase durch die Rami antrales zur Diskussion. Er konnte nachweisen, daß deren Zerstörung zu einer interdigestiven Gastrinausschüttung und vermehrten Säureproduktion führt (HART 1966, HART et al. 1968).

2. Gastrische Phase :

Durch chemische Reize auf die Pylorusschleimhaut und mechanische Dehnung (WOODWARD, BIGELOW, DRAGSTEDT 1950), Hypermotilität und Antrumperistaltik (GROMOTKA 1961) wird im Antrum ein Hormon (EDKINS 1906) freigesetzt, das auf humoralem Wege die Belegzellen stimuliert. EDKINS nannte diesen Stoff Gastrin. Der Gastrinmechanismus funktioniert auch bei Ausfall der ersten Phase und wird durch Kontakt der Antrumschleimhaut mit Fleisch, Eiweißprodukten, aber auch mit Milchsäure, Alkohol und Leberextrakten (WOODWARD und DRAGSTEDT 1960) in Gang gesetzt.

Ein voll wirksames und verdauungskräftiges Magensekret wird allerdings nur beim Zusammenwirken beider Phasen sezerniert. Der Gastrinmechanismus unterliegt einer Autoregulation, d.h. er ist pH- abhängig. Unterhalb eines pH von 3 wird die Säureproduktion gehemmt und sistiert vollkommen, wenn die Wasserstoffionenkonzentration einem Wert von pH 1,7 entspricht (SOKOLOV 1904, WOODWARD et

al. 1954, HARRISON et al. 1956, LONGHI et al. 1957, DRAGSTEDT 1957, 1959, SCHMIDT et al. 1958, JOHNSON 1959 , GILLESPIE 1959, NYHUS et al. 1960, LICK et al. 1965).

3. Intestinale Phase :

PAVLOV konnte beobachten, daß das Einbringen von Nahrung in den Dünndarm ohne Berührung mit dem Magen die Magensekretion anregt. IVY et al. (1950) konnten nachweisen, daß die intestinale Phase die Magensekretion stimuliert. Untersuchungen von DRAGSTEDT und M. (1950) haben ergeben, daß der Anteil der intestinalen Sekretionsphase etwa 10 % der Gesamtsekretion beträgt. Es wird angenommen, daß die intestinale Sekretionsphase durch die Ausschüttung einer gastrinähnlichen Substanz aus der Dünndarmschleimhaut angeregt wird, sobald diese mit Proteinen oder deren Spaltprodukten in Kontakt kommt. SAUVAGE und M. (1953) glauben auf Grund eingehender tierexperimenteller Untersuchungen, daß die intestinale Phase nur als eine schwache Säurestimulation anzusehen ist.

Die intestinale Phase hat nur eine geringe physiologische und pathophysiologische Bedeutung. Sie kann jedoch unter bestimmten Bedingungen bedeutend werden. Man rechnet sie zu den Ursachen, die bei der Gastro- Jejunostomie zum Ulcus pepticum jejuni führen können.(HARKINS, NYHUS et al. 1958). Durch den direkten Transport der Nahrung in den Dünndarm durch eine Gastrojejunumanastomose wird die intestinale Phase der Magensekretion verstärkt, d.h. es kommt zu einer vermehrten Säureproduktion. Nach Billroth - II - Resektionen ist derselbe Mechanismus an der persistierenden Säuresekretion beteiligt. Dieser Faktor für die Pathogenese eines Rezidivulcus wird bei allen Operationen, bei denen das Antrum und die Duodenalpassage erhalten wird, was zu den Vor-

aussetzungen der form- und funktionsgerechten Operationen (HOLLE 1968, HOLLE et al. 1965) gehört, ausgeschaltet.

Die Magenfermente:

Im Magensaft sind neben HCl auch Proteine, Histamin, Hexosen, eine Lipase, Lysozym (RICHMOND) und zwei proteolytische Fermente, das Pepsin und Kathepsin, enthalten. Die beiden zuletzt genannten Stoffe werden von den Hauptzellen des Fundus in inaktiver Form ausgeschieden. Pepsinogen wird bei einem pH von 1,5 - 3 durch die HCl in Pepsin übergeführt. Der weitere Ablauf findet autokatalytisch statt. Die Kathepsinaktivierung geschieht durch SH - Gruppen und Metallionen bei pH 3 - 5 (DENT 1950, HIENZSCH 1957).

Diese beiden Enzyme greifen die meisten Proteine an, wobei denaturiertes Eiweiß rascher abgebaut werden kann. Dies wird durch die HCl erreicht, die aber daneben auch für die Spaltung der glykosidischen Bindungen der höheren Kohlenhydrate und die Keimfreiheit des Magens verantwortlich ist.

Es wird angenommen, daß der erste Schritt zur Peptidhydrolyse in einer Streckung der Peptidkette besteht (MATTENHEIMER, TIETZE F. et al.). Dabei entstehen zunächst Albumosen und Peptone, bei längerer Einwirkung auch kleinere Bruchstücke.

Nach dieser Vorbereitung im Magen findet die weitere Aufspaltung der Nahrung durch die Pankreasfermente im Duodenum und Jejunum statt. Auf den sauren Chymus wirken die Sekrete des Pankreas, der Brunnerschen Drüsen und der Leber ein und führen ihn in resorbierbare und wasserlösliche Spaltprodukte über. Auch hier erfolgt die Se-

kretbildung durch nervös- reflektorische und humorale Mechanismen. BAYLISS und STARLING (1902) fanden allerdings, daß bei HCl - Einwirkung auf das Duodenum auch nach Vagotomie der Oberbauchorgane die Pankreassekretion stimuliert wird, also keine nervösen Reflexe, sondern hauptsächlich eine Fermentreaktion verantwortlich sind.

Der Magenbrei ruft im Duodenum die Bildung von Sekretin (BAYLISS und STARLING 1902) hervor, das auf dem Blutwege die hydrokinetische Funktion des Pankreas anregt. Saurer Chymus von hoher Osmolarität regt diese Phase der Pankreassekretion an. Es kommt zur reichlichen Absonderung eines wässrigen Saftes, der reich an Bikarbonat, aber ferment- und eiweißarm ist. Damit wird die Neutralisation und Verdünnung des sauren und konzentrierten Magenchymus gewährleistet. Bei Vagusreizung (BABKIN 1950) und durch das in der Schleimhaut des oberen Dünndarms vorkommende Pankreozymin (HARPER und RAPER 1953) wird die folgende Sekretionsphase, das ekbolische Sekret - ein zähflüssiges Sekret von hoher Ferment - und Eiweißkonzentration, aber geringem Volumen und Bikarbonatgehalt - durch niedere Osmolarität einer bereits alkalischen Nahrungslösung in Gang gebracht. Das hat eine raschere Aufspaltung der Nahrung zu osmotisch wirksamen Substanzen zur Folge. Durch das Zusammenspiel von hydrokinetischer und ekbolischer Pankreasfunktion wird eine physiologische Osmoregulation und Resorption der Nahrungsabbauprodukte gesichert.

Die mit der Eiweiß - Digestion entstehenden Aminosäuren werden von der Darmwand resorbiert. Der Resorptionsvorgang wird durch die typischen Darmbewegungen und durch die sogenannte " Zottenpumpe " (REIN und SCHNEIDER) gefördert. Villikinin, ein Verdauungshormon, ist verantwortlich für die Auslösung der rhythmischen Zottenbewe-

gungen. Das Hormon wird durch mechanische und chemische Reize freigesetzt. Es gelangt auf dem Blutweg an das Duodenum.

Im Verlaufe der Resorption der Eiweißspaltprodukte kommt es im Mesenterialblut zu einem raschen Anstieg der Aminosäuren - Konzentration.

Arbeiten von HENNING und M. (1961) sowie LUNDH (1957) haben gezeigt, daß die Eiweißresorption im unteren Duodenum beginnt und im oberen Jejunum schon fast ihren vollkommenen Abschluß gefunden hat(BORGSTRÖM, DAHLQUIST, LUNDH, SJÖVALL 1957). Es ergibt sich also daraus, daß für den Ablauf einer adaequaten Eiweißassimilation durch den Organismus die Zusammensetzung der aus dem Magen kommenden angedauten Nahrungslösungen (DRUBE 1960), die Mobilität und eine intakte Schleimhaut sowie eine optimale Durchblutung zu Förderung der humoralen Faktoren notwendig sind.

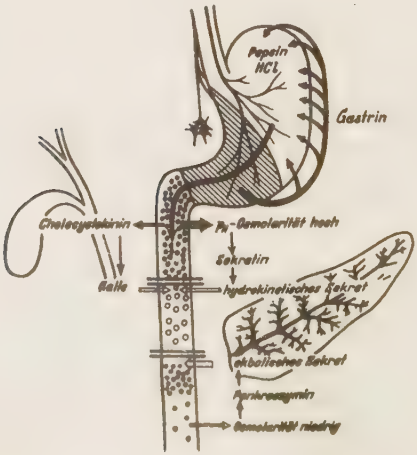

Abb. 1

Pathophysiologie der Eiweißverdauung und -resorption

In der chirurgischen Therapie des peptischen Geschwürs ist die Magenresektion eine erfolgversprechende und bewährte Methode. Die Mehrzahl der Patienten kann damit von dem Grundleiden befreit werden. Aber jede Veränderung der normalen Anatomie muß mit einer mehr oder weniger einschneidenden Störung des normalen Verdauungssynergismus einhergehen.

Als Folgen der Magenresektion, besonders bei gleichzeitiger Ausschaltung der Duodenalpassage, treten eine zu rasche Entleerung des Restmagens, beschleunigte Dünndarmpassage, eine ungenügende Vermischung der Nahrungssäfte mit dem Speisebrei und eine damit verbundene unzulängliche Ausnützung der aufgenommenen Nahrung auf (HENNING et al. 1961, KIEKENS und LUNDH 1957, HART 1966).

Bei der Operation im Sinne einer resectio Billroth II fällt die Säuerung des Magenchymus im Duodenum durch dessen Ausschaltung und somit auch der Reiz für die hydrokinetische Pankreassekretion (HART 1965) aus. So kommt es zu einer Verschiebung der Pankreassaftproduktion in Richtung der ekbolischen Phase, d.h. es wird nun hauptsächlich ein Sekret sezerniert, das tryptisch aktiver ist, weniger Bikarbonat enthält und ein geringeres Volumen aufweist. Dies ist die Ursache für die Bildung hochosmolarer Nahrungslösungen. Dadurch wird ein Flüssigkeitseinstrom aus dem extrazellulären Raum, d.h. letztlich aus dem Blut provoziert und führt zur Dehnung des Dünndarmes, welcher mit einer verstärkten propulsiven Peristaltik reagiert. So entstehen die sogenannten " osmotischen Durchfälle " (HUNT et al. 1951).

Mit dieser Störung der Osmoregulation sind subjektive Beschwerden verbunden, welche als Völlegefühl, Schwäche, Schweißausbruch, Tachycardie und Blutdruckabfall bekannt sind. Objektiv lassen sich EKG - Veränderungen, Abfall des Plasmavolumens, initiale Hyperglycaemie, Abfall des Herzminutenvolumens und Anstieg der peripheren Durchblutung nachweisen (MEDWID, WEISSMAN et al. 1956).

Hinzu treten nervöse Reflexmechanismen, ausgelöst durch die rasche Füllung des Dünndarms mit Hyperämie im Splanchnikusbereich, welche die reaktiven Kreislaufstörungen (SCHRADE 1952, SCHRADE und HEINECKER 1954, HÄRING 1960, JORNS 1955, REMEY, GOLDBECK und PANTELMANN 1953) verstärken.

Die bei magenresezierten Patienten oft bestehende Untergewichtigkeit beruht zu einem wesentlichen Teil auf der ungenügenden enteralen Nahrungsausnützung, nachdem infolge der beschleunigten Dünndarmpassage die Kontaktzeit der Nahrungsabbauprodukte mit der resorbierenden Dünndarmschleimhaut stark verkürzt ist.

Neben dem eben geschilderten postalimentären Frühsyndrom wird ein sogenanntes Spätsyndrom beschrieben, welches durch Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Schwächegefühl gekennzeichnet ist. Als Kausalfaktor kommt eine reaktive Hypoglykämie nach Zufuhr von Kohlenhydraten in Frage (WARTER, ROUILLARD und MORIN 1951).

Bei Erhaltung oder Wiederherstellung der Duodenalpassage bestehen bereits günstigere ernährungsphysiologische Voraussetzungen. Eine adaequate Stimulation der Pankreassekretion ist möglich, wenn der Restmagen noch in der Lage ist, auf Nahrungsreize mit einer Säureproduktion zu reagieren. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Ent-

leerung des Restmagens, welche durch die relativ starre gastro - duodenale Anastomose langsamer als bei B II - Anastomosen erfolgt, aber noch immer größer ist als in normalen Mägen.

Bei der sogenannten combined operation (GRIFFITH, HARKINS, NYHUS) bewirkt die gleichzeitige selektive Vagotomie eine motorische Ruhe des Restmagens und damit eine verzögerte Magenentleerung. Es ist deshalb zu erwarten, daß die Anazidität des Restmagens und der dadurch bedingte Ausfall der hydrokinetischen Sekretionsphase des Pankreas mehr oder weniger kompensiert wird. Die langsame Beschickung des Duodenums mit alkalischem Magenchymus ruft keine so beträchtliche Störung der Osmoregulation hervor, weil die in einer vergleichbaren Zeit zu osmotisch wirksamen Aminosäuren abgebauten Chymusmengen von geringerem Volumen sind. Damit stehen die klinischen Erfahrungen mit besseren funktionellen Ergebnissen als nach den Standardverfahren, insbesondere der deutlich geringere Prozentsatz an Dumpingsyndromen in Einklang.

Frühere Untersuchungen der Chirurgischen Poliklinik der Universität München (HART) haben gezeigt, daß die Störungen der Digestion und Resorption nach Magenoperation auch am Verhalten der Resorptionskurven im Serum nach Gabe einer Testmahlzeit abzulesen sind und damit eine Abstufung des funktionellen Wertes einzelner Operationsverfahren möglich ist.

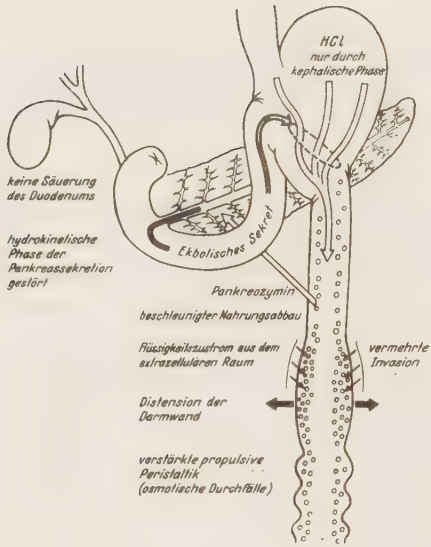

Abb. 2

Störung des Verdauungssynergismus nach Billroth II (HART)

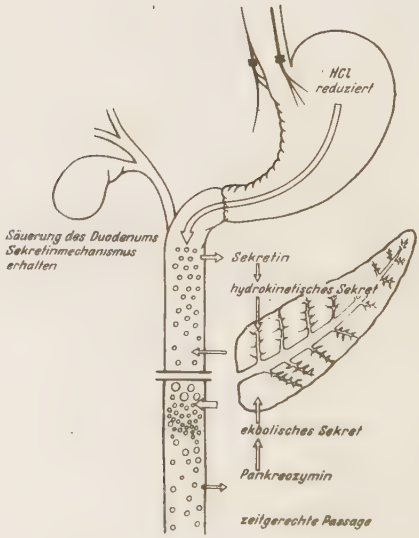

Abb. 3

Verdauungssynergismus nach Antrektomie und Vagotomie

(Zeichnungen nach HART 1965)

Methodik und Krankengut

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Resorption der Aminosäuren bei 16 Patienten mit " combined operation " nach Gabe einer Testmahlzeit anhand der Bestimmung des α - Aminostickstoffs im Serum geprüft. Zum Vergleich wurden auch 23 Normalpersonen untersucht.

Methodik :

Nach mindestens 12-stündiger Nüchternheit erhielten die Patienten eine Testmahlzeit. Diese bestand aus einem Gemisch von 50 g Quark und 20 g Larosan (Deutsche Hoffmann - La Roche AG), wobei der Quark ca 18 % und das Larosan 40 % Eiweiß enthielt.

Die Bestimmung des Gesamtaminosäurespiegels im Serum erfolgte über eine Zeitspanne von 5 Stunden nach Einnahme des Testmahls. Zur Bestimmung wurde mittels einer Dauerkanüle aus der Cubitalvene ca 5 ml Blut entnommen. Zunächst wurde der Nüchtern - Aminosäure - Spiegel im Serum vor Einnahme des Testmahls bestimmt. Die Blutabnahmen erfolgten nach einer Viertelstunde, nach einer halben Stunde, dann im weiteren Verlauf halbstündlich. Das entnommene Blut wurde noch körperwarm zentrifugiert, dann das Serum dekantiert und bis zur Aufarbeitung in Eis aufbewahrt.

Quantitative Bestimmung :

Die Bestimmung der freien Aminosäuren im Serum beruhte

auf der kolorimetrischen Bestimmung mit Ninhydrin, wie sie von W. STROLL und CANNAN angegeben wurde.

Mit Ausnahme von Tryptophan, das eine Ausbeute von 70 % und Lysin, das eine Ausbeute von 110 % ergibt, reagierten alle Aminosäuren quantitativ. Zur Ausfällung der Serumproteine benutzten wir 10 % ige Trichloressigsäure, womit nur eine geringfügige Fällung der höheren Eiweißprodukte erzielt wird (HINSBERG und LANG). Ammoniakspuren wurden durch Schütteln mit Permutit beseitigt.

Reagenzien

Ninhydrin, 500 mg in 10 ml absolutem Äthanol
Phenol, 80 %ig in absol. Alkohol
KCN - Pyridin - Reagenz
Äthanol, 60 %ig
Trichloressigsäure, 10 %ig

Ausführung

Fällung der Proteine
0,5 ml Serum werden in ein Reagenzglas pipetiert. Verdünnung mit 1,0 ml Aqua bidest. zur Erzielung einer größeren Filtratmenge.
Ausfällung mit 1,0 ml 10 %iger Trichloressigsäure. 20 min stehen lassen.

Filtrieren
Ninhydrin - Reaktion
0,5 ml Filtrat, dazu 1,0 ml KCN - Pyridin - Reagenz und 1,0 ml Phenol. Erhitzen im kochenden Wasserbad. Wenn die die Flüssigkeit Wasserbadtemperatur erreicht hat, gibt man 0,2 ml Ninhydrin- Reagenz hinzu, verschließt die Gläser für 5 Minuten und erhitzt weiter. Dann Abkühlung.

Auffüllen der blauen Lösung mit 60 %igem Äthanol auf 10 ml, um bei der spektrophotometrischen Messung in einen gut ablesbaren Bereich der Skala zu gelangen.

Messung mit dem BECKMAN - Spektrophotometer DB. Alle Messungen erfolgen gegen einen Leerwert, für den 0,5 ml ammoniakfreies Wasser verwandt wird, das durch Schütteln von Aqua bidest. mit Permutit nach 20 Minuten entsteht.
Absorptionsmaximum aller Aminosäuren bei 570 μ. Prolin und Oxyprolin haben Absorptionsmaxima bei 440 μ.

Bewertung

Eine große Exaktheit beim Pipettieren und Messen sind wesentlich für die Bestimmung der Gesamt - Aminosäuren im Serum. Die Fehlerbreite beträgt, an 100 Doppelbestimmungen gemessen, zwischen 0 und 0,35 mg % Amino - N, die mittlere Fehlerbreite $\pm$ 0,12 mg% Amino - N.

Bei dem Verfahren nach TROLL und CANNAN ergeben Harnstoff, Harnsäure, Kreatin und Kreatinin keine Farbreaktion, was für die Bestimmungen der freien Aminosäuren im Serum wesentlich ist.

Eichkurve

Wir haben zur graph'schen Darstellung die Exstinktionswerte aller im Serum gemessenen Aminosäuren in mg% Aminosäure - N angegeben. Es wurde eine Eichkurve mit einer Verdünnungsreihe einer Leucinlösung angelegt. Die quantitative Ausbeute an Diketohydrindylidendiketohydrindamin von Leucin beträgt bei der spektrophotometrischen Bestimmungsmethode der Aminosäuren nach TROLL und CANNAN 100,1 %.

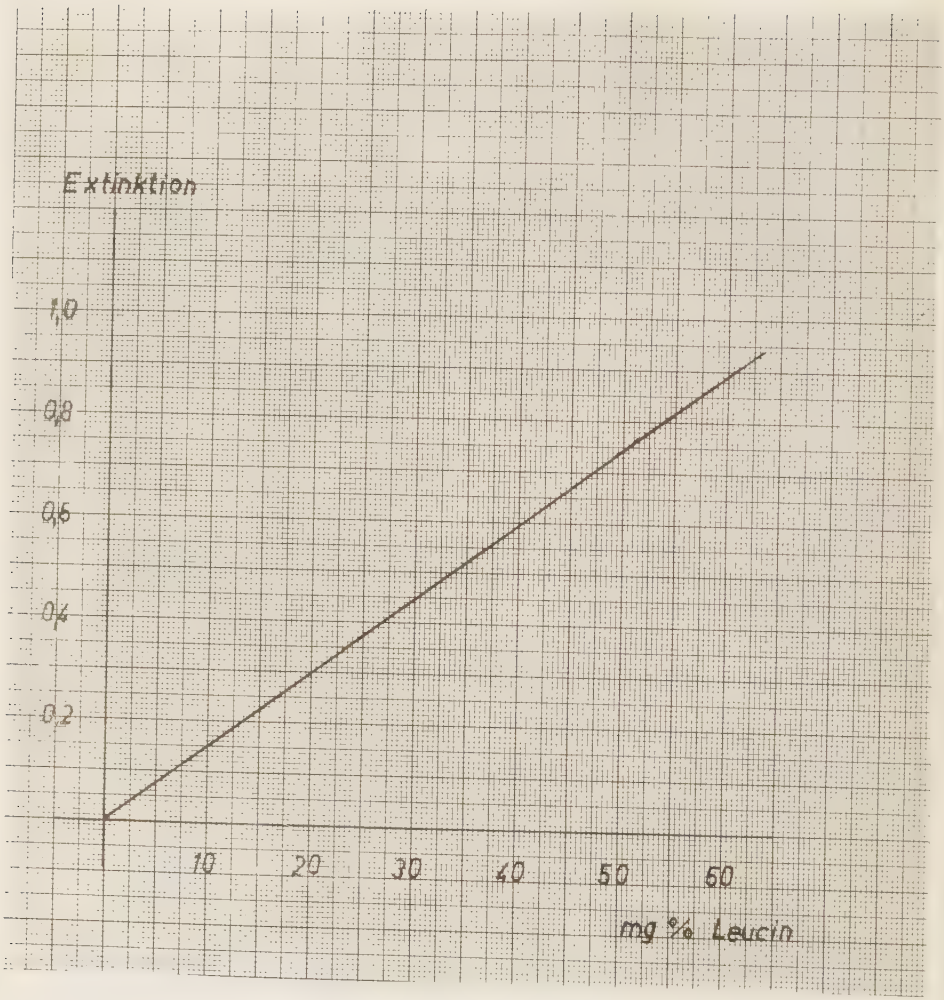

Abb. 4 : Eichkurve

E r g e b n i s s e

Statistische Auswertung der Mittelwertskurven:
Die statistische Auswertung der Aminosäure - N - Serumkonzentrationen erfolgt nach der Formel:

$$S = \pm \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} (m - x_1)^2 + (m - x_2)^2 \text{ usw.}}$$

S = Streuung
n = Anzahl der Einzelmessungen
m = Mittelwert der Aminosäure - N - Serumkonzentrationen einer Messreihe
$x_1 - x_n$ = Einzelwerte der Aminosäure - N- Serumkonzentrationen einer Messreihe

Zeit in Minuten	I		II	
	S	m	S	m
NW	0,19	2,80	0,93	2,91
15	0,24	3,20	1,10	2,84
30	0,19	3,97	1,04	3,17
45	0,24	4,09		
60	0,30	4,21	1,45	3,40
75	0,31	3,94		
90	0,33	4,26	1,20	3,29
120	0,33	4,10	1,19	3,32
150	0,26	3,74	1,32	3,15
180	0,30	3,91	1,47	3,29
210	0,35	4,19	1,04	2,97
240	0,29	3,83	0,89	2,86
270	0,43	3,03	0,86	2,68
300	0,40	3,22	0,72	2,39

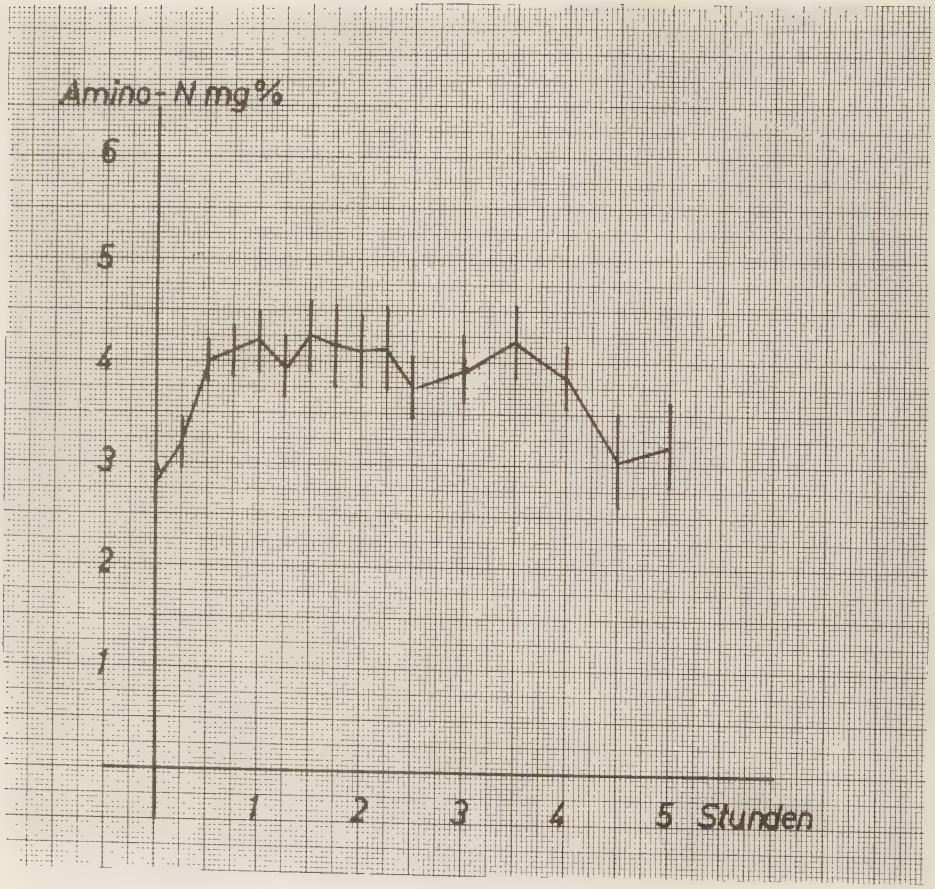

Abb. 5 : Verhalten des Aminosäure-N im Serum nach der Testmahlzeit bei 23 Normalpersonen mit Angabe der errechneten Streuungsbreite

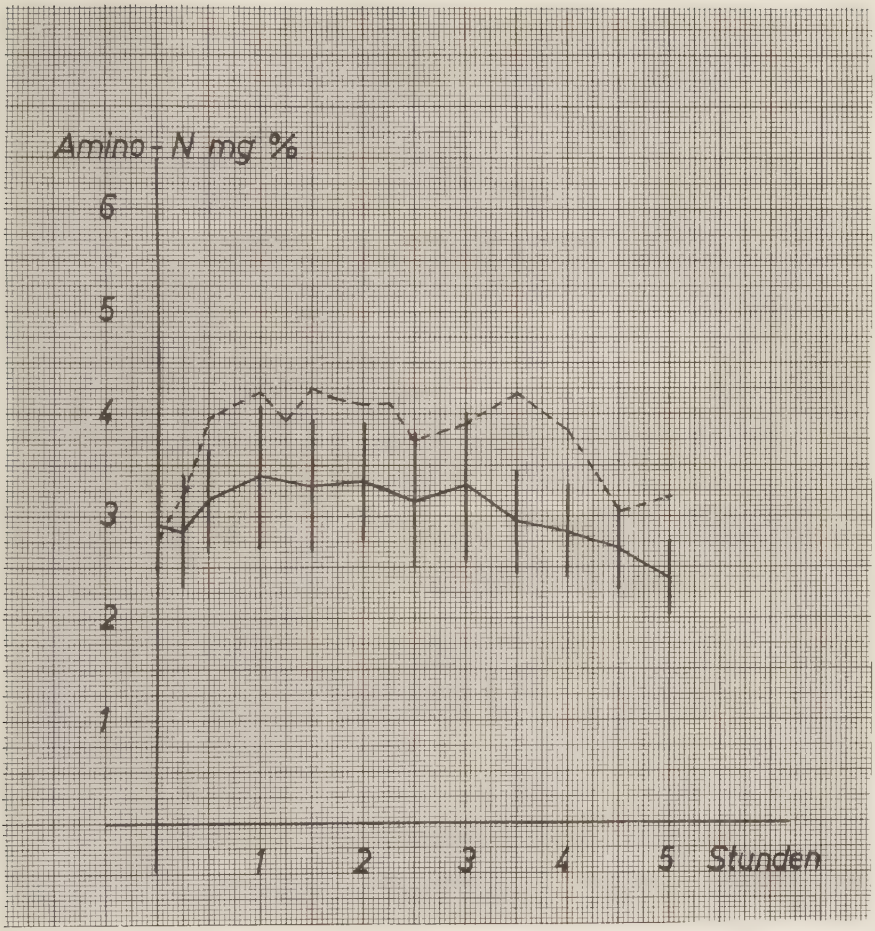

Abb. 6 : Verhalten des Aminosäure - N im Serum nach der Testmahlzeit bei 16 nach der sog. Combined operation magenresezierten Patienten mit Angabe der errechneten Streuungsbreite

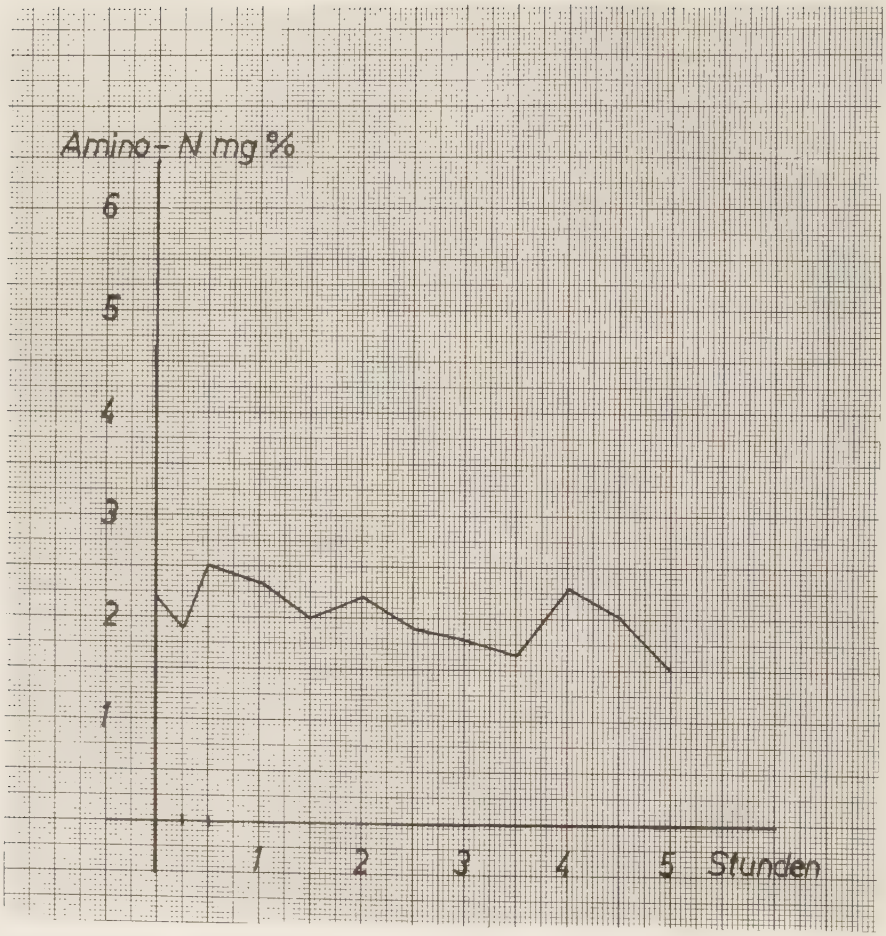

Abb. 7

B.E., 24 J., männl.
Diagnose : Ulcus duodeni
Op. : 11.8.64
Antrektomie mit kompletter Stammvagotomie
Unters. : 14.10.64

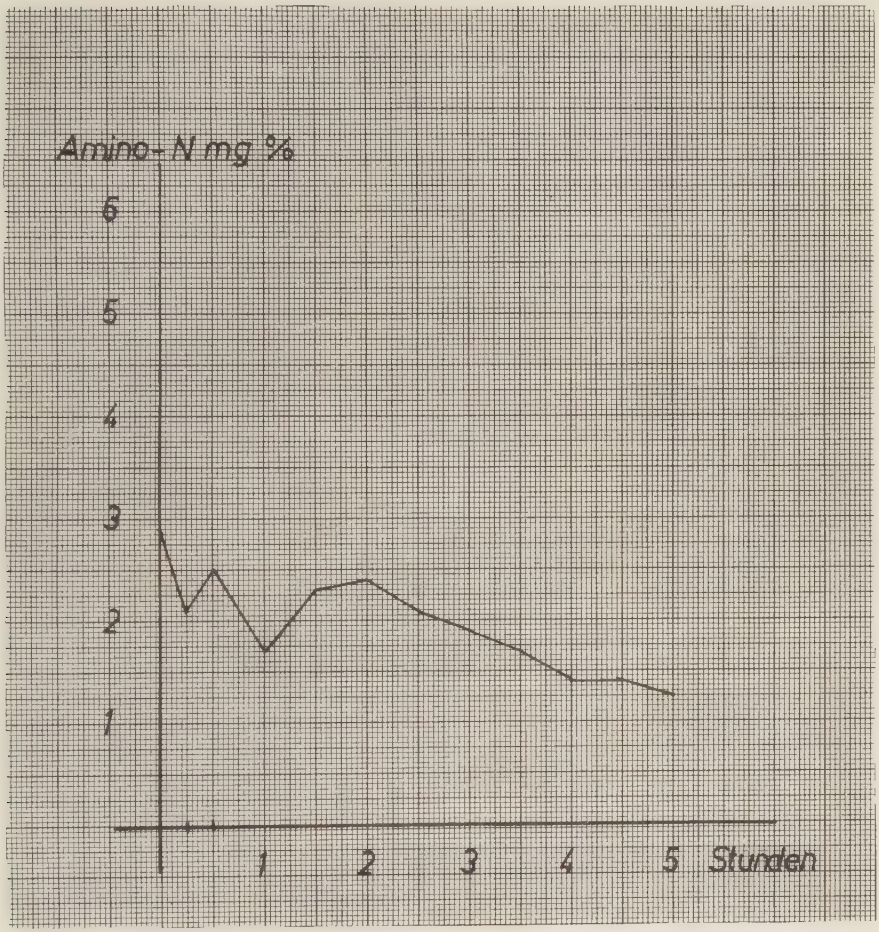

Abb. 8

H.E., 56 J., männl.
Diagnose : Ulcus ad pylorum
Op. : 9.9.64
Antrektomie und bilaterale Stammvagotomie
Unters. : 18.1.65

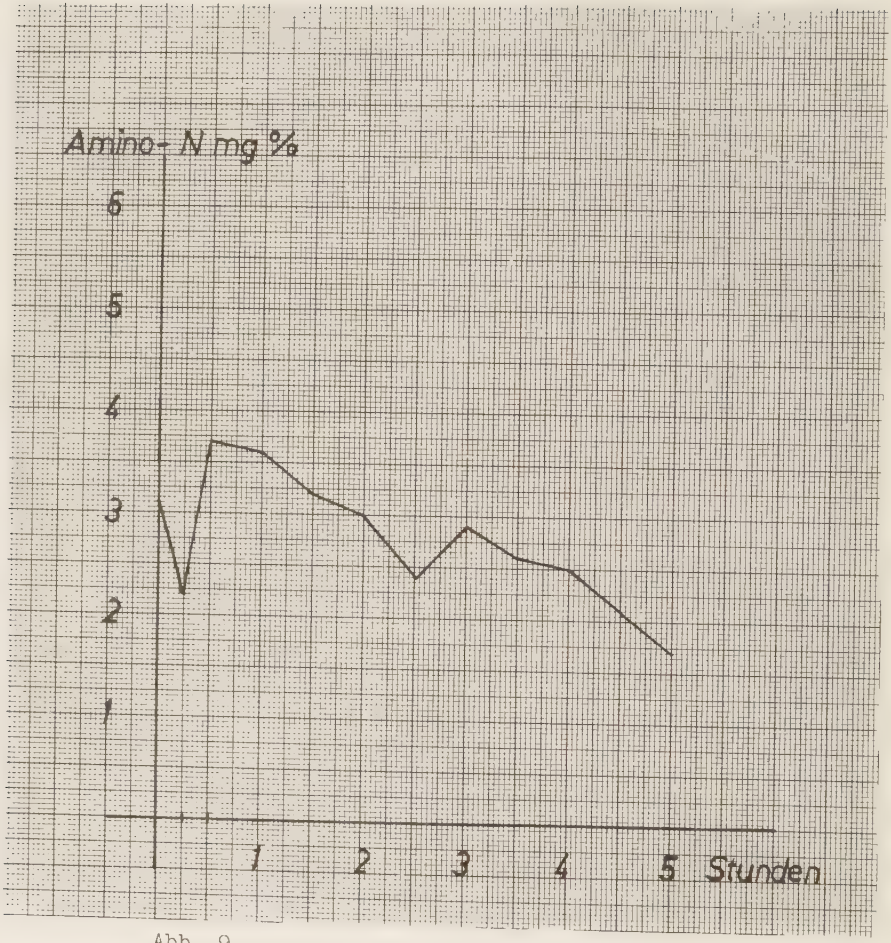

Abb. 9

T.S., 31 J., männl.
Diagnose : Ulcus duodeni
Op. : 23.10.64
Antrektomie und bilaterale Stammvagotomie
Unters. : 21.1.65

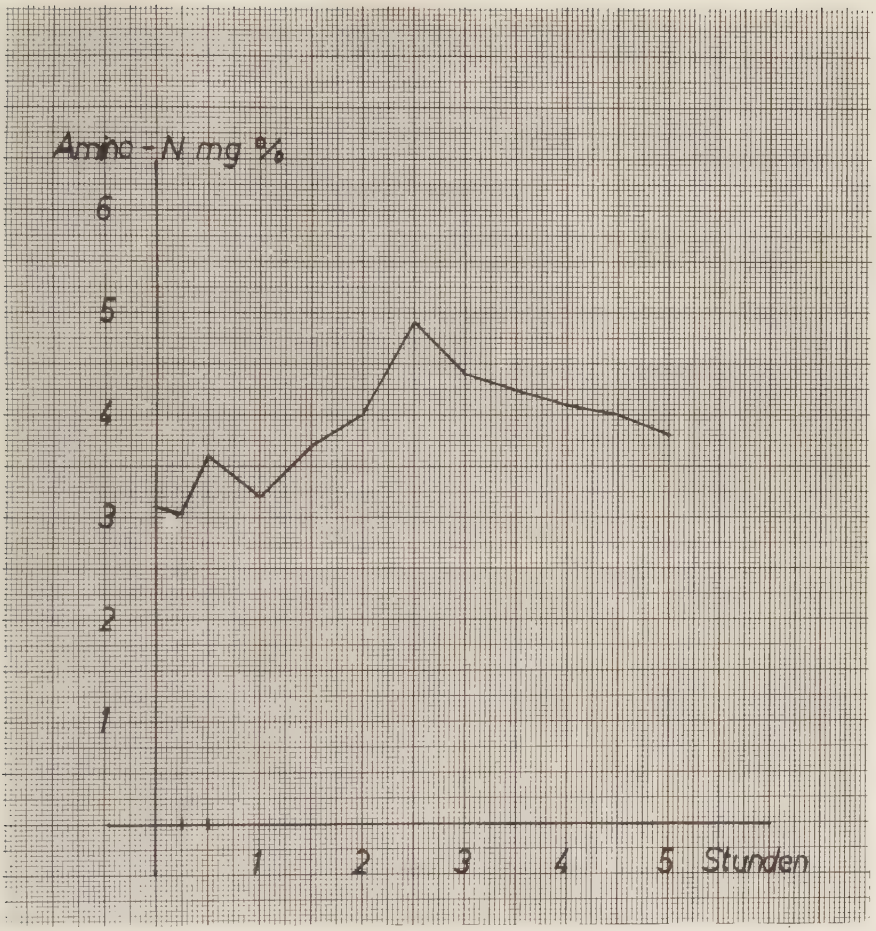

Abb. 10

H.B., 53 J., weiblich
Diagnose : Zustand nach Ulcusperforation
Op. : 2.2.65
Antrektomie und bilaterale Stammvagotomie
Unters. : 26.3.65

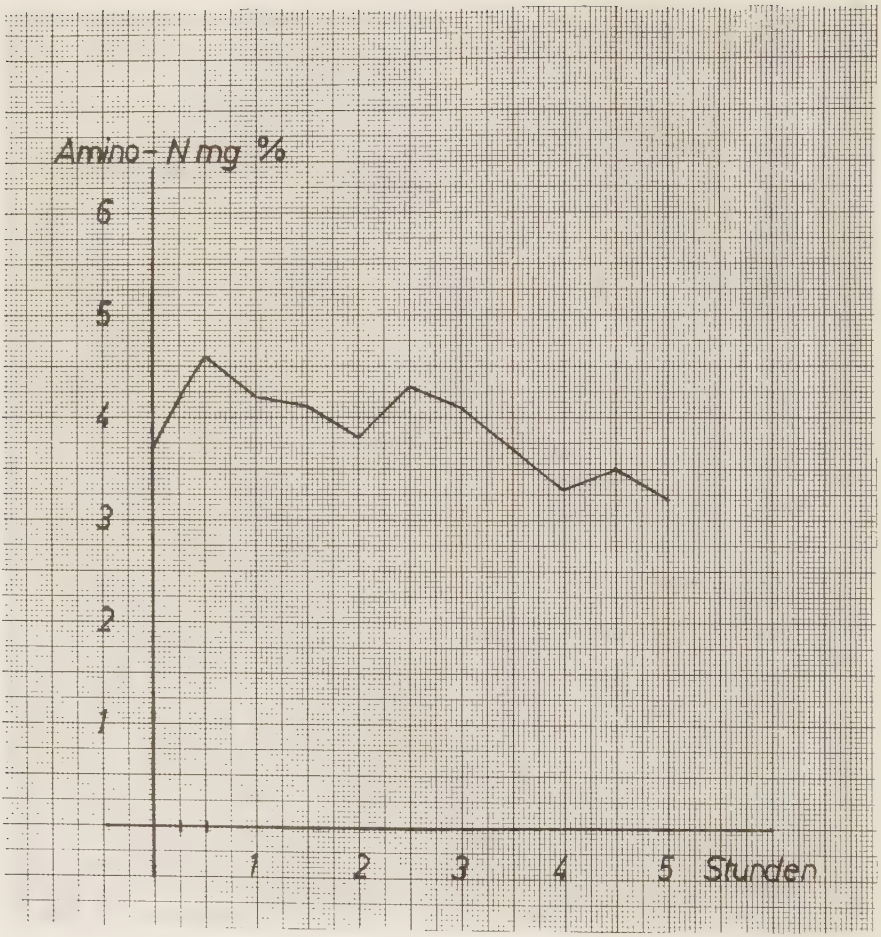

Abb. 11

F.J., 57 J., weiblich
Diagnose : Ulcus duodeni
Op. : 23.1.65
Antrektomie und selektive Vagotomie
Inters. : 25.3.65

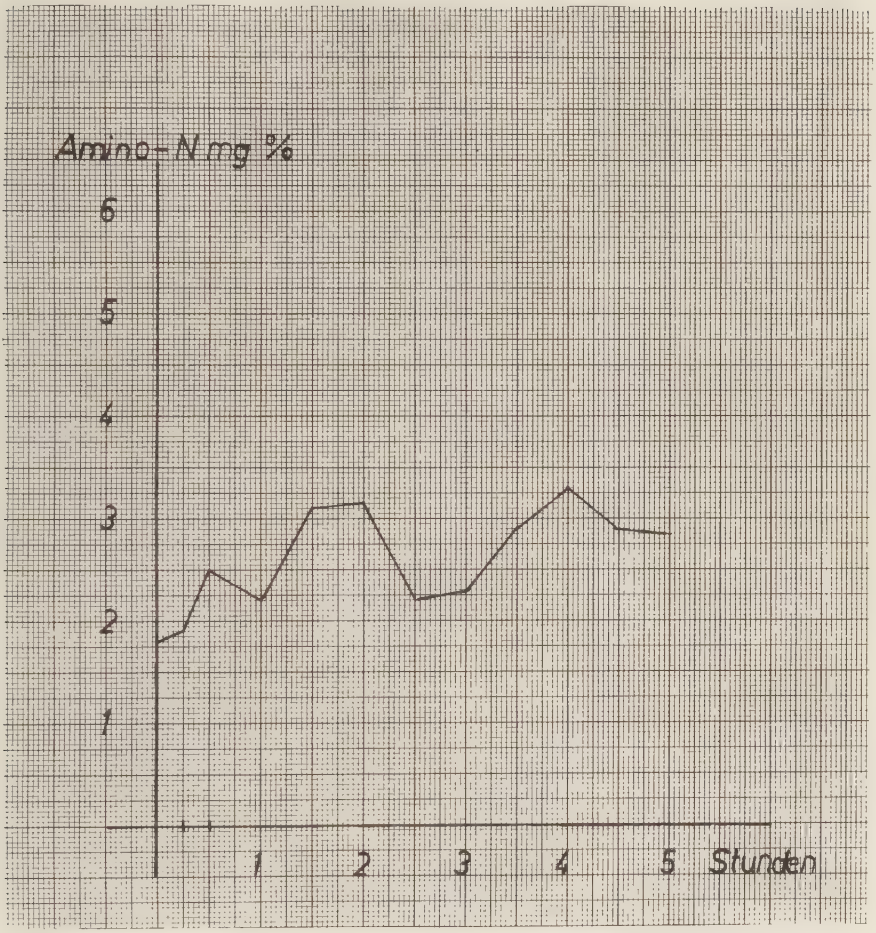

Abb. 12

K.J., 49 J., männl.
Diagnose : Ulcus ventriculi
Op. : 13.3.64
Antrektomie und bilaterale Stammvagotomie
Unters. : 4.6.64

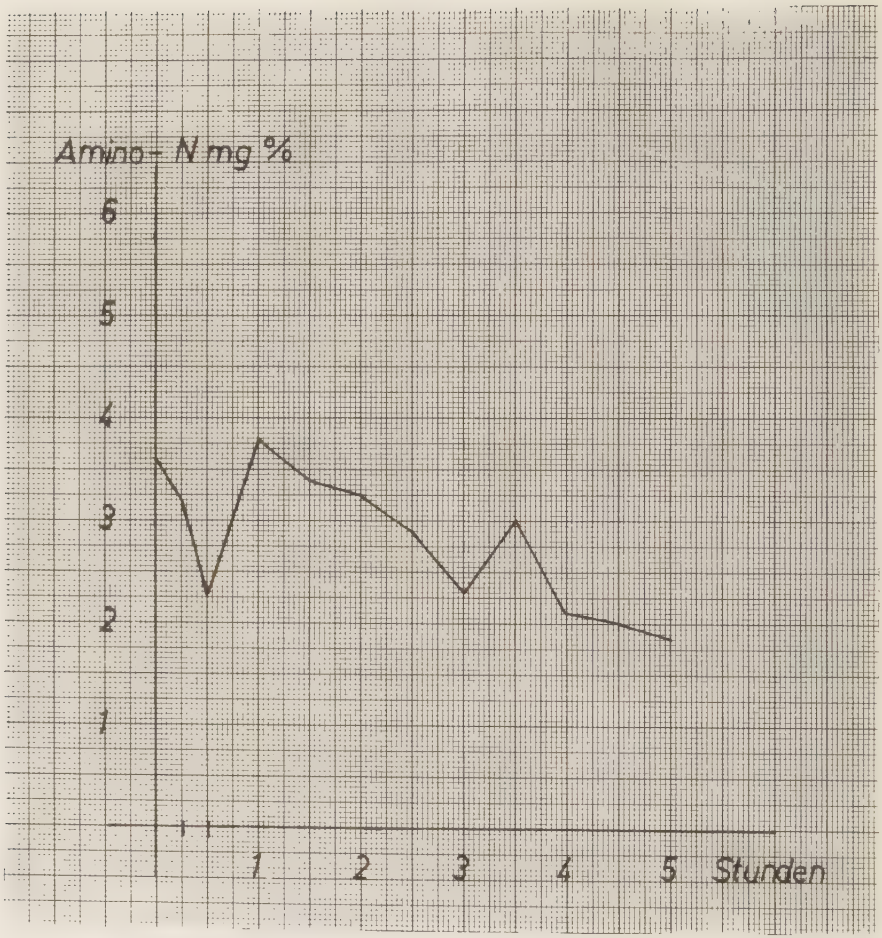

Abb. 13

Z.A., 41 J., männl.
Diagnose : Ulcus duodeni
Op. : 8.9.64
Antrektomie und bilaterale Stammvagotomie
Unters. : 7.12.64

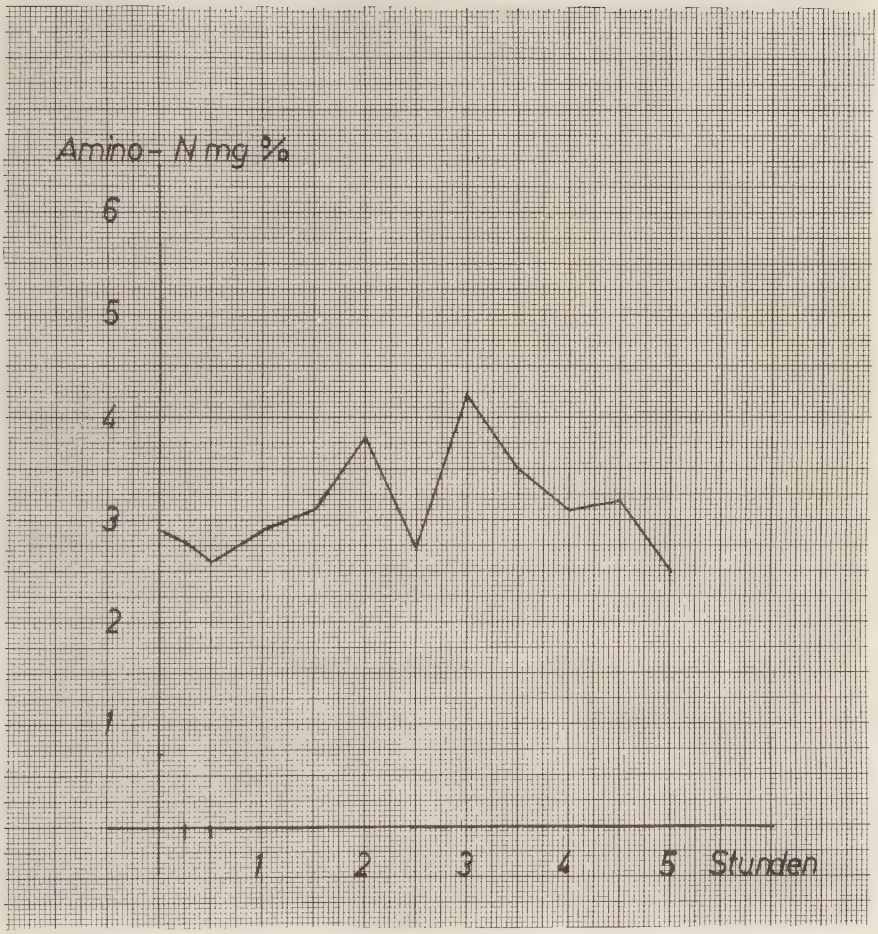

Abb. 14

R.H., 47 J., männl.

Diagnose : postpylorisches Ulcus, stenosierend, ins Pankreas penetrierend

Op. : 16.4.64
Antrektomie und bilaterale Stammvagotomie

Unters. : 10.9.64

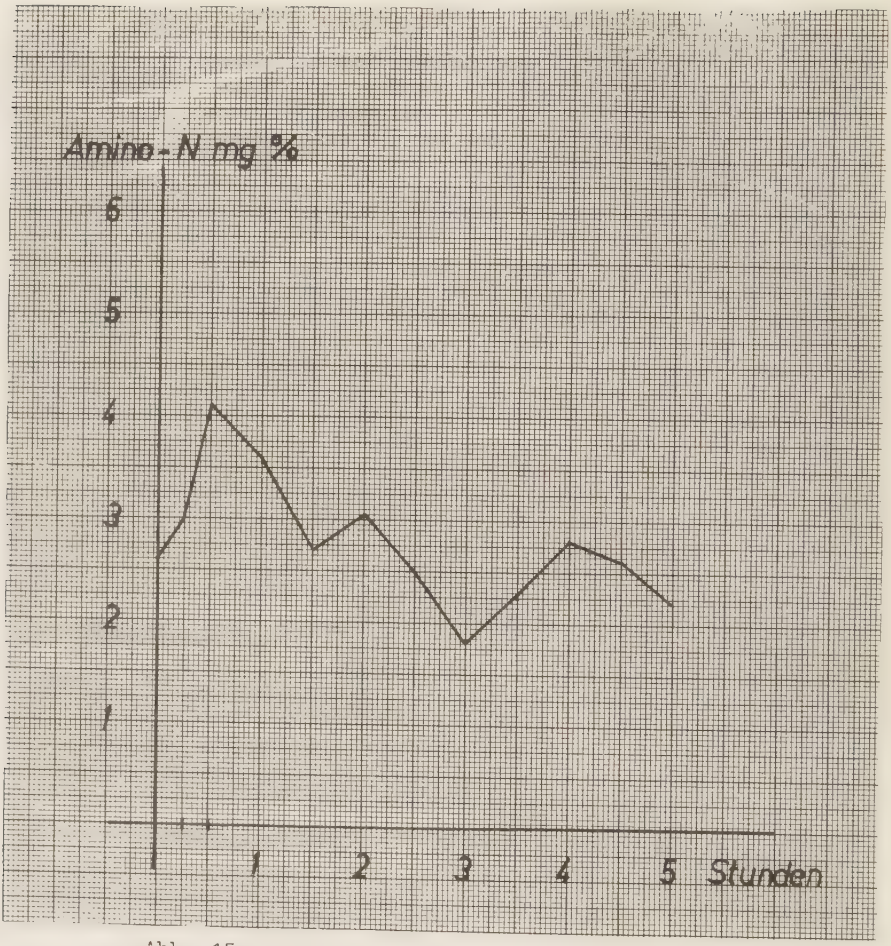

Abb. 15

H.F., 57 J., männl.
Diagnose : Ulcus ventriculi
Op. : Antrektomie und selektive Vagotomie 15.4.64
Unters. : 19.5.64

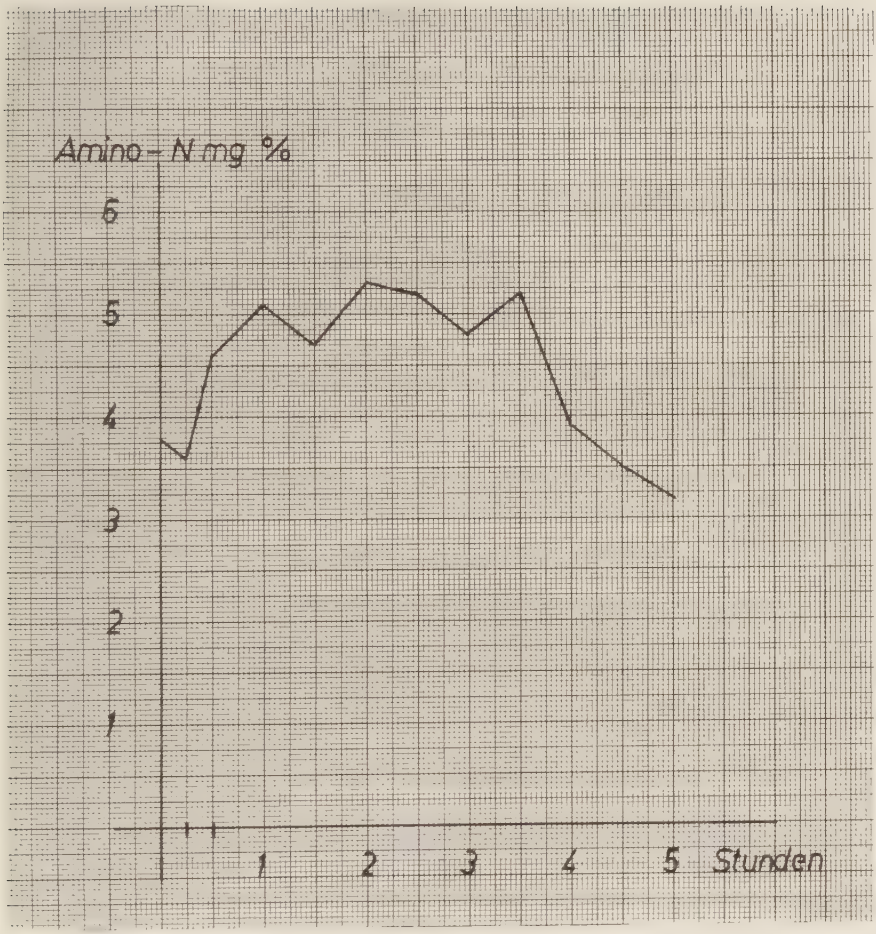

Abb. 16

K.E., 45 J., männl.
Diagnose : Ulcus duodeni stenosans
Op. : 2.3.64
Antrektomie und selektive Vagotomie
Unters. : 5.6.64

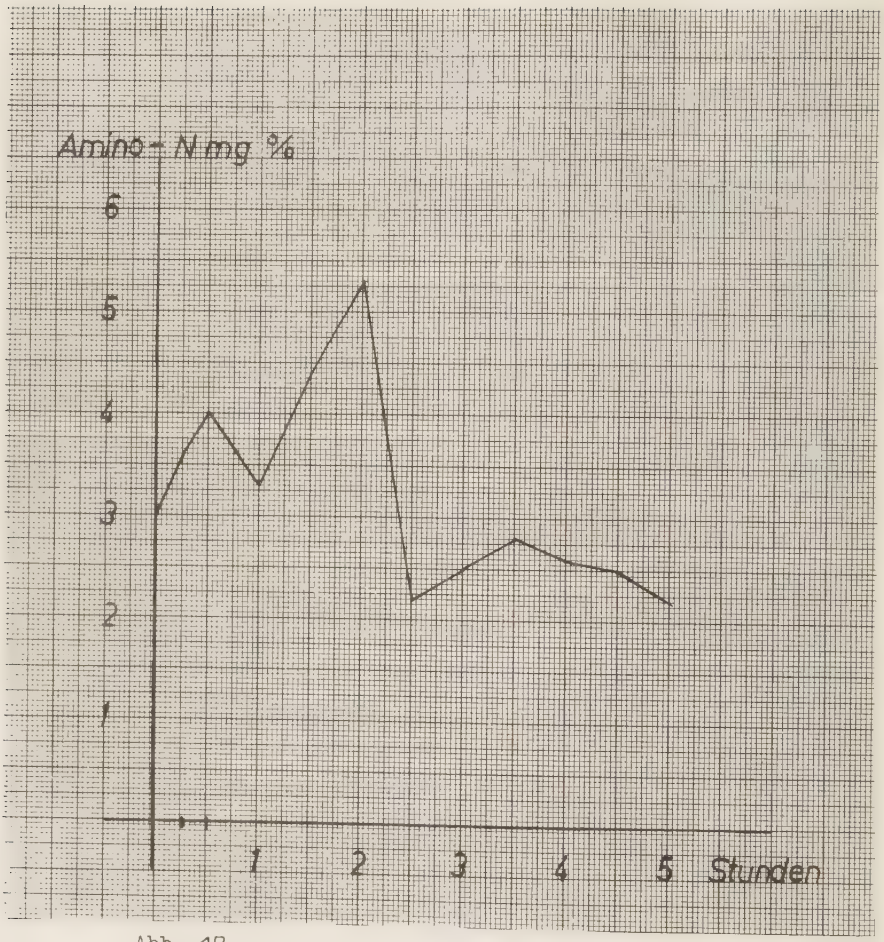

Abb. 17

B.G., 66 J., männl.

Diagnose : altes stenosierendes Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi

Op. : 5.6.64
Antrektomie und komplette Stammvagotomie

Unters. : 2.10.64

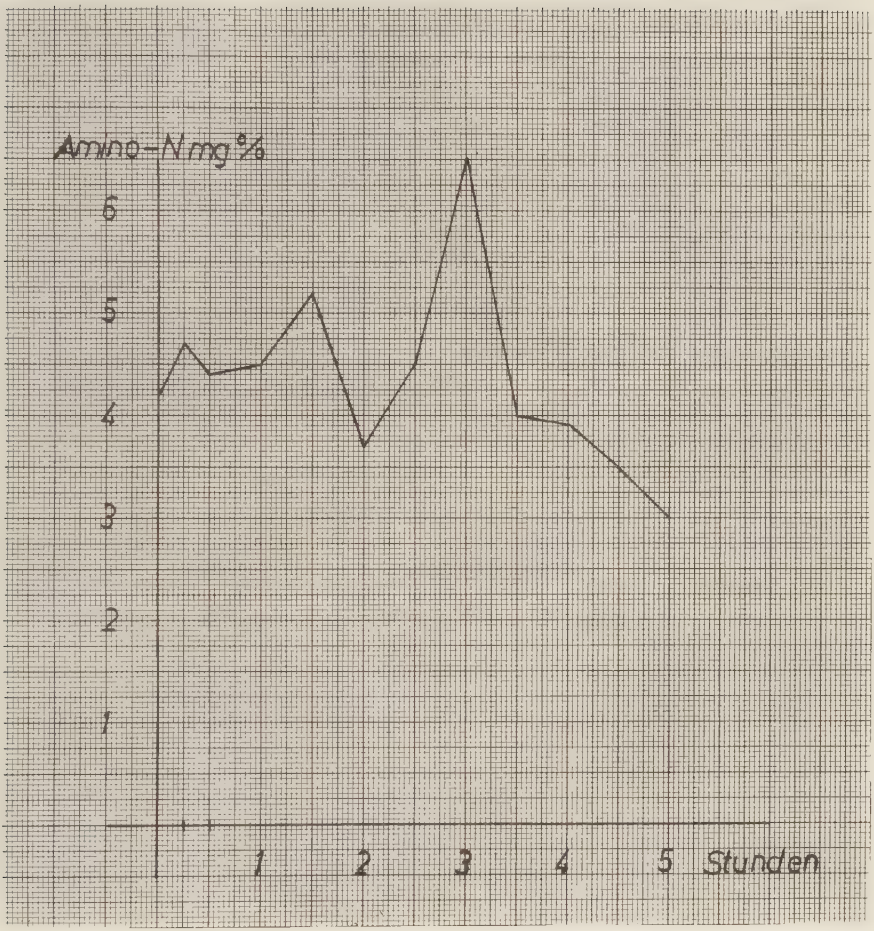

Abb. 18

A.F., 25 J., männl.
Diagnose : perforierendes praepylorisches Ulcus
Op. : Antrektomie und selektive Vagotomie
15.7.64
Unters. : 22.9.64

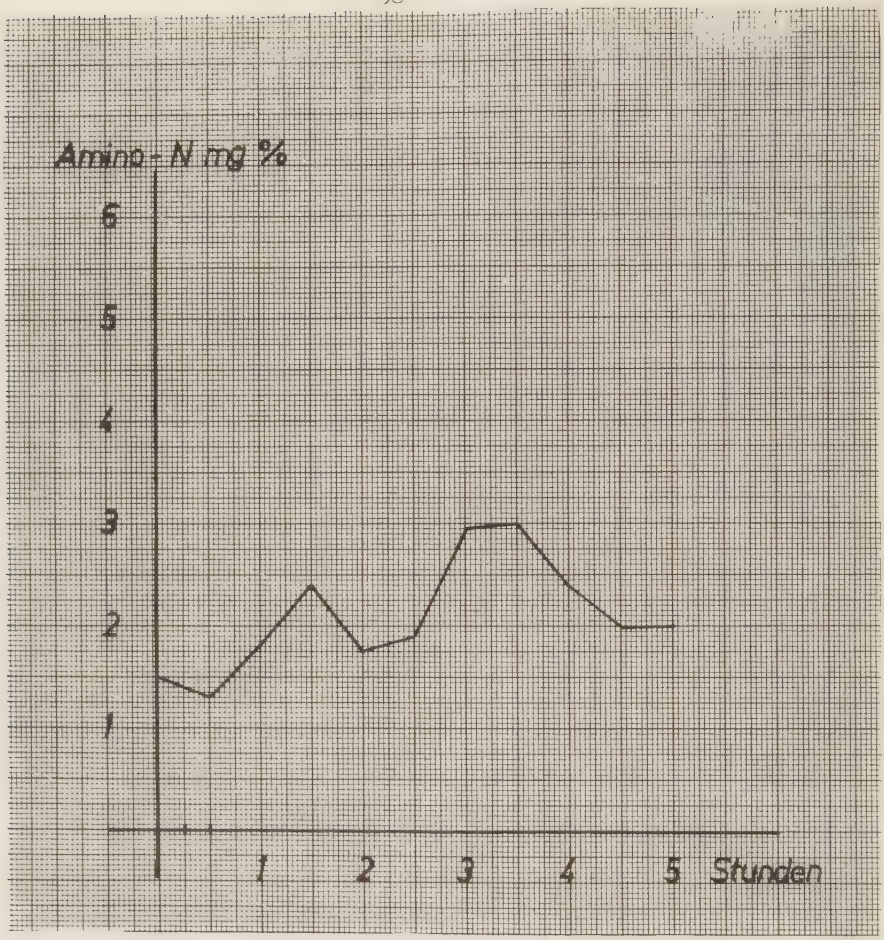

Abb. 19

W.I., 24.J., weiblich
Diagnose : Ulcus ventriculi und duodeni
Op. : 11.2.64
Antrektomie und bilaterale Stammvagotomie
Unters. : 20.5.64

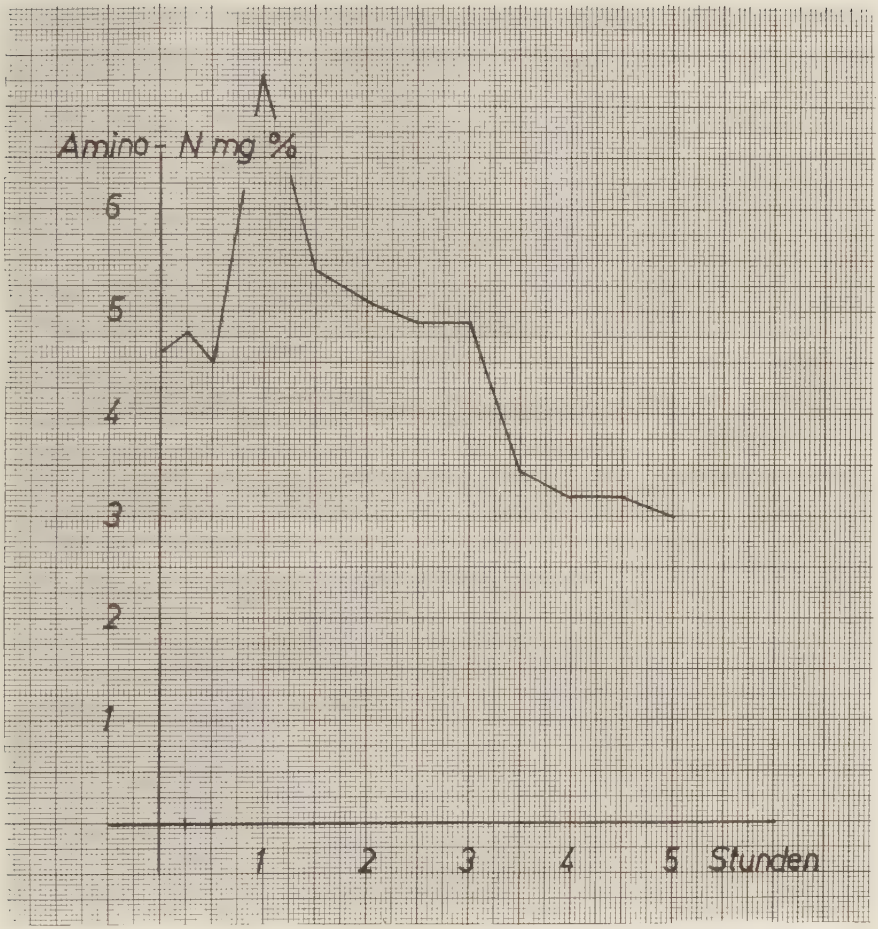

Abb. 20

A.I., 50 J., weiblich
Diagnose : stenosierendes Ulcus duodeni
Op. : 29.9.64
Antrektomie und bilaterale Stammvagotomie
Unters. : 5.4.65

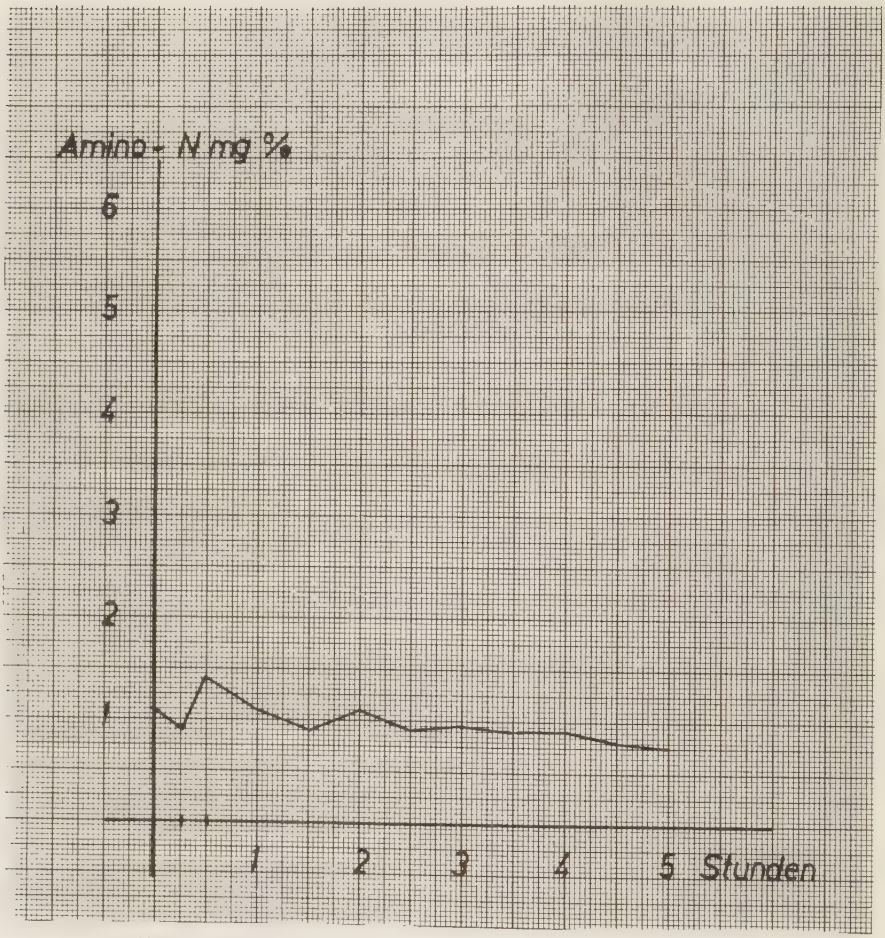

Abb. 21

R.G., 42 J., männl.
Diagnose : Ulcus duodeni
Op. : 29.4.64
Antrektomie und bilaterale Stammvagotomie
Unters. : 2.6.64

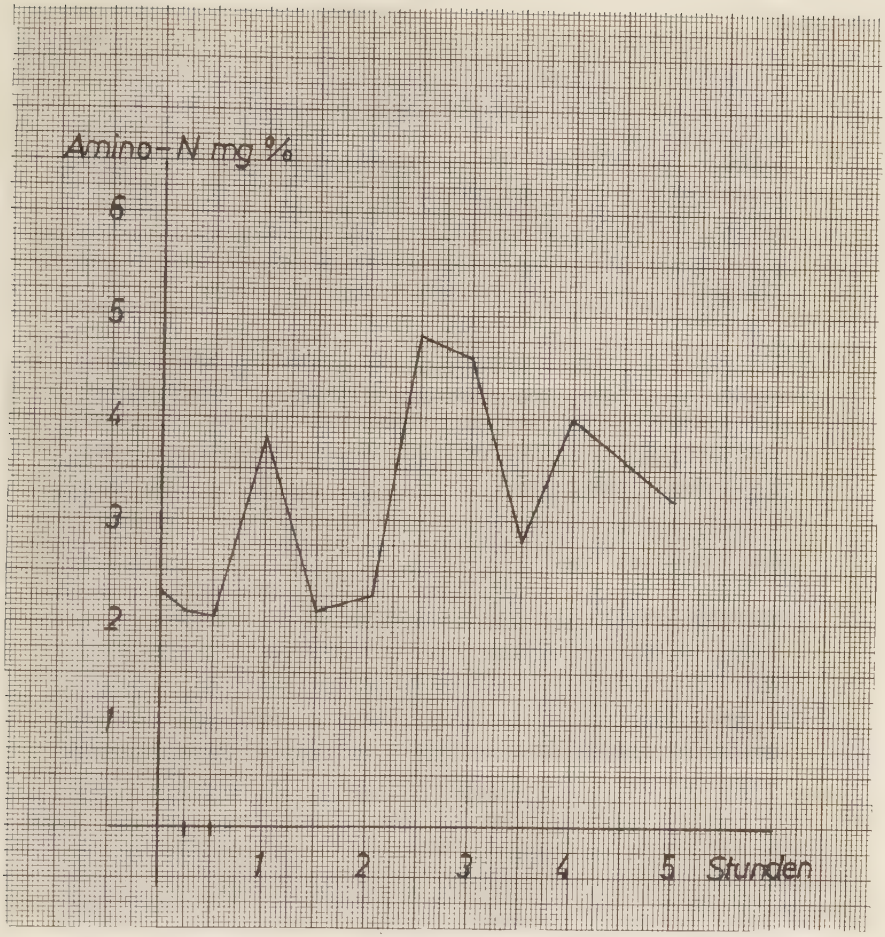

Abb. 22

M.N., 49 J., männl.
Diagnose : Ulcus duodeni
Op. : 12.6.64
Antrektomie und selektive Vagotomie
Unters. : 24.11.64

Besprechung der Ergebnisse

In Abb. 6 ist das Verhalten des Aminosäuren - N von Magengesunden und magenoperierten Patienten nach dem Verfahren der sog. Combined operation graphisch dargestellt. Die statistischen Werte hierfür sind in der Tabelle aufgeführt.

Der mittlere Nüchternwert von 23 gesunden Normalpersonen, nach der spektrophotometrischen Methode von TROLL und CANNAN bestimmt, betrug 2,80 mg% Amino - N. Nach Gabe der Testmahlzeit in Form von 50 g Quark und 20 g Larosan war bereits nach 15 min ein Anstieg des Aminosäuren - N festzustellen, der nach etwa einer Stunde seinen maximalen Wert erreichte, wie die Mittelwertskurve in Abb. 5 zeigt. Bis zu drei Stunden nimmt die Kurve einen gestreckteren Verlauf mit nur gering unter den Maximalwerten gelegenen erhöhten Serumkonzentrationen. Nach vier Stunden beginnt der Aminosäuren - N - Spiegel allmählich abzufallen, um erst nach 5 - 6 Stunden den Ausgangswert wieder zu erreichen. Da man bei den gesunden Versuchspersonen ein physiologisches Zusammenspiel aller an der Verdauung beteiligten Organe voraussetzt, wird dieser Kurvenverlauf als Ausdruck für eine normale Verwertung der resorbierten Aminosäuren betrachtet.

Bei allen zur Untersuchung gekommenen 16 Patienten war die " combined operation " wegen eines Ulcus ventriculi oder duodeni vorgenommen worden. Dabei handelte es sich allerdings nur in 5 Fällen um eine selektive Vagotomie des Restmagens, während bei den übrigen Patienten eine bilaterale Stammvagotomie vorgenommen worden war.

Diese Patienten gelangten zwischen 1 und 5 Monaten nach dem chirurgischen Eingriff zur Untersuchung. Vor Ingestion der Testmahlzeit zeigten die Serumwerte einen gering er-

höhten Nüchternspiegel. Der weitere Verlauf entsprach weitgehend dem Normalverhalten mit der Einschränkung, daß alle Bestimmungswerte auf einem deutlich niedrigeren Niveau gelegen waren. Nach einem nicht zu deutenden geringfügigen Abfall des Amino - N in der ersten Viertelstunde nach Aufnahme der Testmahlzeit war der erste Maximalwert nach einer Stunde zu erkennen. Ein zweiter Gipfelwert trat nach der zweiten Stunde auf. Danach kam es zu einem langsamen Absinken des Aminosäurespiegels. Bei einem durchschnittlich etwas flacheren Kurvenverlauf waren die Ausgangswerte in der vierten bis fünften Stunde, d.h. etwa eine Stunde früher als bei den Normalpersonen wieder erreicht.

Zu den Kausalfaktoren, die für das Verhalten der Eiweißresorption verantwortlich sind, gehören die Reservoirfunktion, die Acidität und Fermentproduktion des Magenrestes, die Passagegeschwindigkeit durch die Anastomose und die folgenden Dünndarmabschnitte, die Beschaffenheit der Darmschleimhaut und die quantitative sowie qualitative Pankreas- und Gallensekretion.

Das für die klassischen Resektionsmethoden mehr oder weniger charakteristische Verhalten des Aminosäuren - N im Blut ergab sich bei den Patienten, deren Untersuchungsresultat in Abb. 9,11,15,20 und 22 dargestellt ist. Es ist ein rascher und steiler Anstieg der Aminosäurenkonzentration mit Maxima in der ersten Stunde auffällig. Der rasche Anstieg der Serumkonzentration ist mit einer frühzeitigen Invasion der resorbierten Aminosäuren in das Blut zu erklären, der schnelle Abfall und frühes Erreichen der Ausgangswerte sprechen für eine beschleunigte Dünndarmpassage, welche in einer gestörten Osmoregulation begründet ist (HART). Besonders deutlich kommt dies in Abb. 20 zum Ausdruck.

Dieses Verhalten läßt sich neben den erwähnten Kausalfaktoren mit einer ausgedehnteren Resektion, d.h. einer stark verminderten Reservoirkapazität des Restmagens mit einer rascheren Entleerung erklären. Durch die beschleunigte Dünndarmpassage gelangt der Speisebrei zu schnell in die tiefen Dünndarmabschnitte, womit die Resorptionszeit verkürzt ist.

In Abb. 10, 14, 17, 18 und 19 ist ein verzögerter Anstieg des Aminosäurespiegels im Blut nachweisbar. Als Ursache kommt eine vom Durchmesser der gastroduodenalen Anastomose und einer stark reduzierten Austreibungskraft abhängige Entleerung des Restmagens in Betracht. Die maximale Aminosäure - N - Konzentration war erst zwei bis drei Stunden nach Versuchsbeginn zu beobachten.

Die Resorptionskurven in Abb. 7, 8, 12 und 13 zeigen einen günstigen Verlauf, welcher sich weitgehend dem bei den Normalpersonen angleicht. Auch der Abfall des Aminosäure - N - Spiegels erfolgt physiologisch. Die Ausgangswerte sind nach fünf Stunden erreicht.

In Abb. 21 ist ein sehr langsamer und flacher Anstieg des Aminosäure - N - Spiegels zu erkennen, was als Zeichen einer unerwünscht langen Retention der Speisen im Restmagen angesehn werden kann.

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß nach Magenresektionen immer eine Änderung im Verhalten des Aminosäure-Serumspiegels nach Eiweißaufnahme gefunden wird (HART). Es kommt fast regelmäßig zu einem verkürzten Resorptionsverlauf,steile und erhöhte Anstiege der Aminosäurenkonzentration im Serum sind Zeichen einer unphysiologischen Verwertung. Im Falle einer gesteigerten initialen Invasion der Nahrungsabbauprodukte in das Blut ist die Utilisation durch den Organismus infolge Überschreitens der Nierenschwelle (DENT) eingeschränkt.

Bei den zur Untersuchung gelangten Patienten nach der sog. Combined operation waren im Vergleich zu Patienten nach den klassischen Resektionsverfahren (HART und LICK) günstigere Resorptionsabläufe zu beobachten. Wohl waren in einigen Fällen stärkere Abweichungen von den Normalkurven festzustellen, aber es fanden sich niemals ausgesprochen unphysiologische Verhältnisse. Die Patienten hatten subjektiv keine Beschwerden und befanden sich objektiv in einem guten Allgemein- und Ernährungszustand.

Die aus dem Operationsverfahren resultierende Anazidität des Restmagens und der damit verbundene Ausfall des Sekretinmechanismus wird im Hinblick auf mögliche Störungen der Osmoregulation durch die verzögerte Entleerung des vagotomierten Restmagens kompensiert. Diese Annahme stützt sich auf den Verlauf und das Ergebnis der demonstrierten Kurven.

Durch die Vagotomie und Antrektomie kann bei Ausschaltung der Säuresekretion ein relativ großes Magenreservoir erhalten werden. Das Risiko eines Ulcusrezidivs ist gleichzeitig auf ein Minimum beschränkt.

Als Schlußfolgerung kann festgestellt werden, daß die sog. Combined operation auch aus ernährungsphysiologischer Sicht eine adaequate Methode in der chirurgischen Behandlung des peptischen Geschwürs darstellt. Ein signifikanter Unterschied im Ablauf der Resorptionskurven bei dem Vergleich von truncukulärer oder selektiver Vagotomie in Kombination mit einer Antrektomie hat sich jedoch nicht ergeben.

Zusammenfassung

Die Reaktion des Aminosäure - N im Serum nach Eiweißzufuhr wurde an gesunden Normalpersonen und an nach der sog. Combined operation resezierten Patienten untersucht. Die Eiweißbelastung bestand in der Gabe von 50 g Quark und 20 g Larosan.

Die Untersuchungen haben ergeben:

1. Bei Normalpersonen war ein verhältnismäßig langsamer Anstieg der Serumkonzentrationen, ein über drei - vier Stunden bestehender erhöhter Aminosäure-N - Spiegel im Serum und ein allmählicher Abfall der Serumkonzentrationen auf den Ausgangswert zu beobachten.

2. Die Unterschiede der Kurvenverläufe - langsamerer Anstieg, niedrigeres Niveau der Serumwerte - werden auf eine verzögerte Entleerung des Restmagens bezogen.

Anhand der demonstrierten Kurven konnte gezeigt werden, daß die sog. Combined operation in der chirurgischen Ulcustherapie funktionell ein günstiges Verfahren ist. Die Anazidität des vagotomierten und antrektomierten Restmagens muß einen Ausfall des Sekretinmechanismus im Duodenum zur Folge haben. Dadurch mögliche Störungen der Osmoregulation, wie sie nach den klassischen Operationsverfahren zu finden sind, werden durch die langsamere und die in der Zeiteinheit quantitativ kleinere Beschickung des Duodenums mit alkalischem Magenchymus kompensiert.

Literaturverzeichnis

AMANN, W. und L. KRONBERGER :
Med. Klin., 36, 42 (1959)

AMDRUP, E. und J. BALSLEV JØRGENSEN :
Acta chir. scand. 112, 204 (1956)

AMDRUP, E. und J. BALSLEV JØRGENSEN :
Acta chir. scand. 112, 307 (1956)

ANDERSSON, S. and M. I. GROSSMAN :
Gastroenterology, 49, 3 (1965)

ANDERSSON, S. und B. UVNÄS :
Gastroenterology, 41, 486 (1961)

BABKIN, B. P. :
Bd. III/2. ed. Berlin : J. Springer (1928)

BAYLISS, W. M. und E. H. STARLING :
Ergn. Physiol. 2 (1902)

BERNDT, H., H. ERNST, J. HILLER und B. E. OHMSTEDE :
Dtsch. Med. Wschr. 5, 213 (1963)

BOLLER, R. :
Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien
S. 550 (1954)

BOLLER, R. :
Wien. med. Wschr. 104, 317 (1954)

BORG, J. :
Acta chir. scand. Supp. 251 (1959)

BORGSTRÖM, B. A. DAHLQUIST, G. LUNDH and J. SJÖVALL :
J. Clin. Invest. 36, 1521 (1957)

BREITENBACH, G. :
Münchn. med. Wschr. II, 1920 (1929)

BUCHS, S. :
S. Karger, Basel (1947)

BUTZ, R. :
Ann. Surg. 154, 225 (1961)

CHAPMAN, N.D., H.N. HARKINS and L.M. NYHUS :
Arch. Surg., 81, 517 (1960)

CHAPMAN, N.D., L.M. NYHUS and H.N. HARKINS :
Surgery, 47, 722 (1960)

CHAPMAN, N.D. and L.M. NYHUS :
In : HARKINS, H.N. and L.M. NYHUS :
" Surgery of the stomach and duodenum ".
Little, Brown and Co., Boston (1962)

COX, H. T. :
Lancet II, 672 (1961)

DENT, C. E. :
Schweiz. med. Wschr. 29, 752 (1950)

DENT, C.E. and J.A. SCHILLING :
Biochem. J. 44, 318 - 333 (1949

DITTRICH, H., E. PUFFER und E. SEIFFERT :
Münch. Med. Wschr. 103, 496 (1961)

DRAGSTEDT, L. R. :
S. Clin. North America 41, 23 (1961)

DRAGSTEDT, L.R., H.A. OBERHELMAN jr. and C.A. SMITH :
Ann. Surg., 134, 332 (1951)

DRAGSTEDT, L.R. :
A.M.A. Arch. Surg., 75, 552 (1957)

DRAGSTEDT, L.R., R.L. HOLT, G.Y. FEGGETTER, H. BURGE, N.C. TANNER, C.W.A. FALCONER, R.B. WELBOURN, A.W. KAY, R.H. FRANKLIN and G.E. MOLONEY :
Proc. Roy. Soc. Med., 52, 835 (1959)

DRUBE, H. CH. :
Der Internist 1, 186 - 192 (1960)

ELLISON, E.H. :
The Surgical Clinics of North America 35, 1683 (1955)

EDKINS, J.S. :
J. Physiol., 34, 133 (1906)

ENDERLEN, E., E. FREUDENBERG und E. v. REDWITZ :
Ztschr.f.d.ges.exp.Med. 32, 41 (1921)

ENDERLEN, E. und E. v. REDWITZ :
Münch.med.Wschr. 66, 1683 (1922)

EVERSON, T.C. :
Surgery, 31, 511 (1952)

EVERSON, T.C. :
Surgery, 36, 525 (1954)

FISCHER, R. :
Dtsch. med. Wschr. 1124 - 1128 (1949)

FITZPATRICK, W.H. :
Science 109, 469 (1949)

FRAME, E.G. :
J.of clin. Invest. 37, 1710 (1958)

GILLESPIE, J.E. :
Gastroenterology, 37, 164 (1959)

GEROCK, W. :
Dtsch. Med. Wschr. Jg. 88, Nr. 23, 1188 (1963)

GOETZE, E. und PIECHOWSKI U. :
Z. ges. inn. Med. 7, 1009 (1952)

GRIFFITH, J.B., HARKINS, H.N. and L.M. NYHUS :
Little, Brown and Co., Boston (1962)

GRIFFITH, J.B., H.N. HARKINS and L.M. NYHUS :
Surg., Gynec. and Obst., 118, 1269 (1964)

GROSSMAN, M. J. :
Physiol. Rev. 30, 33 (1950)

HAGIHARA, H., M. OGATA, N. TAKEDATSU and M. SUDA :
J. Biochem. (Tokjo) 47, 139 (1960)
Ref. Ztrbl.d. Physiologie u. exp. Pharmakologie
221, 118 (1960/61)

HAMILTON, P.B., D.D. van SLYKE :
J. Biol. Chem. 150, 231 (1943)
zit. n. LIDSTRÖM and WERTLID (121)

HARKINS, H.N., E.J. SCHMITZ, H.P. HARPER, L.R. SAUVAGE,
H.G. MOORE, E.H. STORER and E.A. KANAR :
West. J. Surg. 61, 316 (1953)

HARPER, H.H. and H.S. RAPER :
J. Physiol. (London) 102, 115 (1943)

HART, W. :
Fortschr.d. Med. 7, 261 - 266 (1965)

HART, W. :
Zbrbl.f. Chir. 26, 1246 - 1260 (1967)

HART, W. :
Gastroenterologie 6, 324 (1966)

HART, W. und R. LICK :
Langenbecks Arch. klin. Chir. 300, 490 (1962)

HART, W. und R. LICK :
Langenbecks Arch. klin. Chir. 303, 333 (1963)

HART, W. und R. LICK :
Fortsch.d.Med. 6, 223 - 226 (1966)

HART, W. und R. LICK :
Der Anaesthesist, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 2, 35 - 38 (1964)

HART, W., K.H. WELSCH, W. BRÜCKNER, D. BALSER, R. LICK, J. KLEMPA, H. HEYMANN und J.F. SCHÜTZLER :
Gastroenterologie 2, 94 - 103 (1968)

HART, W., K.H. WELSCH, J. KLEMPA, R. LICK, J.F. SCHÜTZLER, D. BALSER :
Med.Klin. 17, 790 - 793 (1969)

HENNING, N., L. DEMLING und H. KINZLMEIER :
Klin. Wschr. 29, 605 (1951)

HENNING, N., G. BERG, K. HEINKEL, H. SCHÖN, G. ZEITLER und F. WOLF :
Dtsch. med. Wschr. 86, 710 (1961)

HEYMANN, H. und J.F. SCHÜTZLER :
Langenbecks Arch. klin. Chir. 309, 245 - 255 (1965)

HIENZSCH, E. :
Langenbecks Arch. klin. Chir. 287, 420 - 423 (1957)

HIENZSCH, E. :
Langenbecks Arch. klin. Chir. 288, 304 - 313 (1958)

HINSBERG, K. und K. LANG :
Medizinische Chemie für den klinischen und theoretischen Gebrauch. 3. Auflage (1957)

HOLLE, F. :
Dtsch. Med. J. 9/10, 301 (1956)

HOLLE, F. :
Münch. Med. Wschr. 103, Nr. 34, 1593 (1961)

HOLLE, F., W. HART und M.K. PARCHWITZ :
Med.Klin. 58, 625 (1963)

HOLLE, F., W. HART und R. LICK :
Dtsch. med. Wschr. 89, 526 (1964)

HOLLE , F., und W. HART :
Langenbecks Arch. klin. Chir. 309, 205 (1965)

HOLLE, F. und W. HART :
Ärztl. Fortb. 9, 469 - 478 (1965)

HUNT, J.N. :
Triangel - Sandoz - Zeitschrift f. Med. Wissensch. Bd. IV, Nr. 7, 266 (1960)

HUNT, J.N. und W.R. SPURREL :
J. Physiol. 113, 157 (1951)

IVY, A.C., M.I. GROSSMAN and W.H. BACHRACH :
Amer. J. dig. Dis. 7, 500 (1940)

IVY, A.C., M.I. GROSSMAN and W.H. BACHRACH :
Philadelphia (1950)

JONES, T.W., R.V. de VITO, L.M. NYHUS and H.N. HARKINS :
Surg., Gynec. and Obst. 105, 687 (1957)

JORNS, G. :
Z. ärztl. Fortb. 18, 662 - 665 (1955)

KAULBERSZ, J. und R. BILSKY :
2. Weltkongress Gastroenterologie München (1962)

KIEKENS, R. und G. LUNDH :
Acta chir. scand. 113, 349 - 356 (1957)

KNAUFF, H.G., P. DIETERLE und H. ZICKGRAF :
Z. physiol. Chem. 316, 186 - 198 (1959)

LAGERLÖF, H.O., A.B. RUDEWALD, G. PERMAN, I. HÄRDLING und U. WOLFRAM :
Acta med. scand. 168, 269 - 284 (1960)

LANDOIS, L. und H.U. ROSEMANN :
" Lehrbuch der Physiologie des Menschen " 28. Aufl. in 2 Bd., 1.Bd. Urban - Schwarzenberg, München - Berlin (1960)

LICK, R., W. HART und K. BENNEWITZ :
Langenbecks Arch. klin. Chir. 309, 368 - 382 (1965)

LINDENSCHMIDT, Th.O. :
Erg. Chir. Orthop. 39, 198 (1955)

LINDENSCHMIDT, Th.O. und F. BRAMSTEDT :
Medizinische, Stuttgart 1966 (1954)

LONGHI, E.H., H.B. GREENLEE, J.L. BRAVO, J.D. GUERRERO und L.R. DRAGSTEDT :
Amer. J. Physiol. 191, 64 (1957)

LUNDH, G. :
Acta chir. scand. Supp. 231 (1958)

MACHELLA, T.E. :
Ann. Surg. 130, 145 (1949)

MEDWID, A., J. WEISSMAN, H.T. RANDALL, H.N. BANE, P. VANAMEE and K.E. ROBERTS :
Ann. Surg. 144, 953 - 960 (1956)

MOORE, S. and W.H. STEIN :
J. Biol. Chem. 176, 367 (1948)

NYHUS, L.M., N.D. CHAPMAN, R.V. de VITO and H.N. HARKINS :
Gastroenterology 39, 582 (1960)

OBERHELMAN, H.A. jr., S.P. RINGLER and L.R. DRAGSTEDT :
Amer. J. Physiol. 190, 301 (1957)

PFISTERER, H.G. :
Langenbecks Arch. Dtsch. Z. Chir. 280, 123 - 143 (1955)

QUICKLEY, J.P. and J. MESCHAN :
Am. J. Physiol. 134, 803 (1941)
zit.n. HUNT, J.N. (1980)

READ, R.C. and D. SVENSON :
Surg. Gynec. Obst. 112, 488 (1961)

REHN, J. :
Langenbecks Arch. klin. Chir. 290, 466 (1959)

REMEY, D., H. GOLDBECK und W. PANTELMANN :
Zschr. klin. Med. 150, 455 (1953)

REIN, H. und M. SCHNEIDER :
13. u. 14. Aufl.,Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg.

SOKOLOV, A.P. :
zit. nach B.K. BABKIN :
" Secretory mechanism of the digestive glands "
New York (1950)

SCHMIDT, F.R. and G.A. HALLENBECK :
A.M.A. Arch. Surg. 77, 26 (1958)

SCHMITZ, e.J., E.A. KANAR and L.R. SAUVAGE :
Proc. Soc. Exper. Biol. New York 81,170 (1952)

SCHRADE, W. :
Dtsch. med. Wschr. 1086 (1952)

SCHRADE, W. und R. HEINECKER :
Medizinische 43 und 79 (1954)

SCHREIER, K. und H.K. KARCH :
Langenbecks Arch. klin. Chir. 280, 516 (1955)

SPATH, F. :
Dtsch. Z. Chir. 233, 563 (1931)

SPATH, F. :
Dtsch. Z. Chir. 237, 128 (1932)

THAL, A.B., J.F. PERRY and O.H. WANGENSTEEN :
Surgery 41, 576 (1957)

TROLL, W. and R.K. CANNAN :
J. Biol. Chem. 200, 803 (1953)

UVNÄS, B. :
Ann. Rev. Physiol. 18, 147 (1956)

WALLENSTEIN, S. :
Acta chir. scand. Suppl. 191 (1954)

WANGENSTEEN, O.H. :
Surgery 41, 686 (1957)

WARTER, J., J.M. ROUILLARD und J. MORIN :
Strasbourg med. N.S. 2, 263 (1951)

WOODWARD, E.R., R.R. BIGELOW and L.R. DRAGSTEDT :
Amer. J,Physiol. 162, 99 (1950)

WOODWARD, E.R., E.S. LYON, J. LANDOR and L.R. DRAGSTEDT :
Gastroenterology 27, 766 (1954)

WOODWARD, E.R., O. ROBERTSON, W. FRIED and H. SHAPIRO :
Gastroenterology 32, 868 (1957)

WOODWARD, E.R. and L.R. DRAGSTEDT :
Physiol. Rev. 40, 490 - 504 (1960)

ZELLIONY, G.P. :
Quart. J. Exper. Physiol. Suppl. Vol 241 (1923)

ZOLLINGER, R.M. and E.H. ELLISON :
Ann. Surgery 142, 709 (1955)

Für das Entgegenkommen bei den Untersuchungen in seiner Klinik bin ich Herrn Proffessor Dr.F.Holle zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr.W.Hart danke ich für die Überlassung des Themas, für die Übernahme des Referates und für seine stete, freundliche Hilfe.

L e b e n s l a u f

Am 25.11.1940 wurde ich als Tochter des damaligen Oberarztes Siegfried Hoffmann und seiner Ehefrau Irmingard, geb. Goldmayer, in Villingen/ Schwarzwald geboren. In Pfohren und Blumberg bei Donaueschingen besuchte ich die Volksschule vom Herbst 1946 bis 1950. Am Fürstenberg-Gymnasium in Donaueschingen legte ich im Frühjahr 1959 die Reifeprüfung ab. Anschließend fuhr ich für ein Jahr zu Freunden nach Detroit (U.S.A.) und besuchte in dieser Zeit die High School.
Im Sommersemester 1960 begann ich das Medizinstudium an der Universität Freiburg und machte dort 1961 das Vorphysikum und 1963 im Frühjahr das Physikum. Die klinischen Semester absolvierte ich in München und legte dort 1966 das Staatsexamen ab.
Von Oktober 1966 bis Januar 1969 arbeitete ich als Medizinalassistentin an der Orthopädischen, Medizinischen und Pädiatrischen Poliklinik, an der I. Frauenklinik und an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München. Am 1.2.1969 erhielt ich meine Approbation und bin seit dieser Zeit an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München angestellt.